

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»  
Направление «Медицина»

## **ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

на тему: Опыт применения роаккутана в лечении акне  
у лиц с аутоиммунным тиреоидитом

Выполнила студентка 15.С06-м гр.

Фролова Мария Сергеевна

Научный руководитель:

проф. кафедры патологии, к.м.н., доцент

Строев Юрий Иванович

Санкт-Петербург

2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....	3
ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	9
1.1. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото .....	9
1.2. Поражение кожи при аутоиммунном тиреоидите Хасимото и гипотирозе.....	14
1.3. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото и психика .....	17
1.4. Вульгарные угри (акне). Патогенез и методики лечения .....	22
1.5. Фармакологическая характеристика роаккутана и результаты его применения при лечении акне .....	27
1.5.1. Побочные эффекты при использовании роаккутана .....	29
1.5.2. Воздействие роаккутана на психоневрологическую сферу.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	34
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов .....	34
2.2. Методы исследования .....	35
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	36
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	58
ВЫВОДЫ .....	61
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	62
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	68

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АИЗ – аутоиммунные заболевания

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТ – аутоантитела

ГГГ – гиперпролактинемический гипогонадотропный гипогонадизм

ГПРЛ – гиперпролактинемия

ГКГС – главный комплекс гистосовместимости

ГСПП – гипоталамический синдром пубертатного периода

ДСТМФ – дисплазия соединительной ткани марфаноподобного фенотипа

ИМТ – индекс массы тела

КЗ – кортизол

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОРС – ожирение с розовыми стриями

ПРЛ – пролактин

РК – роаккутан

Св.Т3 – свободный трийодтиронин

Св.Т4 – свободный тироксин

СТГ – соматотропный гормон, гормон роста

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТГ – тироглобулин

ТПО – тиропероксидаза

ТС – тестостерон

ТТГ – тиротропный гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦНС – центральная нервная система

ЩЖ – щитовидная железа

ЭХ – энцефалопатия Хасимото (ЭХ)

Ca<sup>++</sup> – ионизированный кальций

CTLA – 4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

(ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами фактор 4)

D3 – холекальциферол

FDA – Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

PTPK22 – Protein -Tyrosine Phosphatase Кappa 22 (лимфоцитарная тирозин-фосфокиназа 22)

## ВВЕДЕНИЕ

Акне (вульгарные угри) – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся образованием открытых или закрытых комедонов и воспалительных элементов в виде папул, пустул и узлов [1].

В настоящее время акне относят к одному из наиболее часто встречающихся заболеваний кожи, которым страдают преимущественно подростки обоего пола [2]. По данным J. Leyden, акне имеют около 85% лиц в возрасте от 12 до 24 лет, 8% лиц в – возрасте от 25 до 34 лет и 3% лиц – в возрасте от 35 до 44 лет [1].

Актуальность проблемы акне и повышенный интерес к ней объясняются не только большой распространенностью данного заболевания, но и резким снижением качества жизни таких пациентов и существенным влиянием акне на их психологическое состояние, что обусловлено особенностями клинической картины заболевания [3, 4]. Несомненно, подростковый период сам по себе является тяжелым, кризисным этапом в жизни, который сопровождается стрессами, психоэмоциональной нестабильностью и тревожностью [2]. Тема внешности в этот период становится особенно важной и эмоционально значимой (Рис. 1).



*Рис. 1* Вульгарные угри (акне) [5]

Девушки и юноши всегда озабочены своим внешним видом. Они могут часами стоять перед зеркалом, сравнивать себя с принятыми «эталонами красоты». Даже малейшее недовольство своим внешним видом может вызвать сильные переживания, нарушение самооценки, комплексы неполноценности и даже психические расстройства. Появление акне еще

больше отягощает ситуацию [2]. Подростки с акне стесняются своей внешности, что приводит к хроническому стрессу, влияние которого особенно выражено при локализации акне на лице [6].

Из-за косметических дефектов подростки чувствуют себя неловко и неуверенно в обществе, их мучает ощущение собственной неполноценности [6, 7]. Они избегают компаний, новых знакомств и ведут замкнутый образ жизни, а из-за постоянного нервно-психического напряжения становятся раздражительны и беспокойны, завидуют своим сверстникам с нормальной кожей, их переполняют чувства обиды, злости и даже отчаяния [2, 8]. Такое состояние может привести к депрессии и нежеланию жить, а в отдельных случаях – даже к суицидальным настроениям и попыткам, при этом стоит отметить, что выраженность психического расстройства может часто не соответствовать степени кожных проявлений [4, 9]. Все это приводит к ухудшению межличностных отношений и к социальной дезадаптации подростков [6].

Поэтому акне наносит ущерб не только физическому здоровью, но нарушает и психологическое благополучие, что позволяет рассматривать акне как важную медико-социальную проблему [10]. Этим объясняется необходимость повышения эффективности лечения акне [4, 10].

К наиболее эффективным средствам для лечения тяжелых форм акне относят одну из форм ретиноевой кислоты – изотретиноин или роаккутан (РК). Но отношение к нему противоречивое из-за его якобы нежелательных эффектов вплоть до влияния на психоэмоциональное состояние – развитие депрессий и даже суицидов. Однако на сегодняшний день это не имеет достоверных доказательств, и препарат пока не запрещен для использования во всех странах.

XXI в. часто именуют веком аутоиммунных заболеваний (АИЗ), частота которых каждые 5–10 лет увеличивается в два раза. Среди АИЗ щитовидной железы (ЩЖ) львиную долю составляет аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото с исходом в гипотироз, рост пораженности

которым способствует развитию другой частой болезни молодежи – ожирения с розовыми стриями (синдрома Симпсона–Пейджа, ОРС) с типичными для него акне [11]. В литературе до сих пор бытует неверное обывательское представление о том, что проблемы с кожей чаще появляются при гиперфункции ЩЖ, что сопровождается перегревом организма, кожной гиперперспирацией, что, якобы, приводит к закупорке пор и к возникновению на коже идеальных условий для жизни и размножения микробов. На деле при гипертирозе, ввиду хорошего кровоснабжения кожи и быстрого самообновления ее эпителия, местный иммунитет кожи выражен, как правило, хорошо. Поэтому важно подойти к проблеме лечения акне с точки зрения наличия у пациентов гипофункции ЩЖ и изучить в патогенезе акне роль гипотироза, а также эффективность тиреоидных гормонов в их профилактике и лечении.

***Целью исследования*** является оценка эффективности и безопасности использования роаккутана при лечении акне у пациентов, страдающих АИТ Хасимото.

Для достижения поставленной цели необходимо выполнить следующие ***задачи исследования***:

1. Изучить функциональное состояние ЩЖ у пациентов с АИТ и акне.
2. Оценить у лиц с АИТ роль тиреоидных и половых гормонов в патогенезе акне.
3. Проанализировать эффективность лечения акне разными методами.
4. Продемонстрировать роль роаккутана в лечении тяжелых форм акне.
5. Оценить влияние роаккутана на психоэмоциональную сферу пациентов с АИТ.

***Научная новизна.***

Впервые у подростков и молодых лиц, страдающих АИТ, изучен патогенез акне.

В происхождении акне при АИТ продемонстрирована важная роль гипотироза, гиперпролактинемии (ГПРЛ) и андрогенизма.

Показана целесообразность использования роаккутана при лечении тяжелых форм акне в случае отсутствия эффекта от других методов лечения.

Продemonстрировано, что отрицательное влияние роаккутана на психику пациентов с акне значительно преувеличено.

#### ***Практическая значимость.***

Доказано, что всем пациентам с акне необходимо исследовать функцию ЩЖ, и при выявлении у них АИТ Хасимото и ГПРЛ с андрогенизмом следует прежде всего нормализовать их гормональный статус. При отсутствии желаемого эффекта в качестве дополнительного средства можно использовать роаккутан в малых дозах.

Продemonстрировано, что при лечении акне малыми и средними дозами РК уровень печеночных ферментов не выходит за пределы нормы.

Показано, что на фоне лечения акне РК ни у одного из пациентов с АИТ не развились ни депрессия, ни другие нежелательные психоэмоциональные расстройства. Напротив, устранение с помощью РК вульгарных угрей значительно улучшало их психоэмоциональный статус пациентов с АИТ.

***Структура и объем*** работы соответствуют логике поставленных задач.

Выпускная квалификационная работа изложена на 74 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и приложений. Работа содержит 8 таблиц и 28 рисунков. Библиографический указатель включает 57 источников (41 на русском и 16 на иностранных языках).

*Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.*



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото

АИТ – хроническое заболевание ЩЖ, которое характеризуется деструкцией ее клеток при воздействии различных клеточных (аутореактивные Т-лимфоциты) и гуморальных (анти tiroидные аутоантитела (АТ)) иммунопатологических факторов, являющееся основной причиной гипотироза в регионах без дефицита йода [11, 12]. Впервые АИТ описан под названием «лимфоматозный зоб» в 1912 г. японским врачом Хакару Хасимото (1881-1934), в честь которого эта болезнь позже стала именоваться тиреоидитом (болезнью) Хасимото [12, 13].

АИТ является глобальной социальной проблемой. В РФ частота АИТ среди населения составляет 45:1000, в то время как в США он занял 3-е место среди наиболее распространенных АИЗ еще более 20 лет назад. У женщин АИТ обнаруживается в 15–20 раз чаще, чем у мужчин, причем АИТ у женщин занимает первое место по распространенности среди эндокринных заболеваний и встречается у каждой пятой пожилой женщины [13].

Вместе с тем АИТ относят к актуальным проблемам и медицины подростков. Среди детей и подростков его частота составляет до 3–4:1000, причем девочки болеют в 3 раза чаще мальчиков, а на 2 больных АИТ юношей приходится 1 взрослый мужчина. В большинстве случаев АИТ манифестирует в возрасте 11–13 лет, при этом нередко формируется на фоне предшествующей ювенильной гиперплазии ЩЖ, с которой он патогенетически связан [14].

АИТ относится к мультифакториальным заболеваниям, и на его развитие влияют как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. У носителей генов HLA DR3, DR4, DR5, и особенно аллелей DQw3.1 и DQA2, частота АИТ в 3,2–3,7 раза выше [13, 15, 16, 17].

Опубликованы данные о значении полиморфизмов по генам лимфоцитарной тирозин-фосфокиназы 22 (PTPK22) и ассоциированного с

цитотоксическими Т-лимфоцитами фактора 4 (CTLA – 4) [13]. Стоит отметить, что наследственные факторы создают лишь условия для развития АИТ, однако без действия провоцирующих факторов заболевание не возникает. Ими могут быть инфекция (HCV или HTLV – 1, *Toxoplasma gondii*, *Yersinia enterocolitica*), иммуномодулирующая цитокилотерапия, включая лечение интерферонами, травмы ЩЖ и избыток эстрогенов. Но главную роль среди внешних факторов у предрасположенных лиц занимает избыточное поступление йода в организм вместе с пищей, лекарственными и другими йодсодержащими веществами [18]. Йод повышает активность макрофагов и дендритных клеток, обладает адьювантоподобным действием на иммунную систему, при избытке адаптивно изменяет процессинг ключевых антигенов ЩЖ (тироглобулина и тиропероксидазы), вызывая синтез таких их форм, к которым не толеризованы лимфоциты [13, 19].

В основе АИТ лежит параллельное развитие гиперчувствительности немедленного и замедленного типов против антигенов ЩЖ с преобладанием клеточной аутоагрессии [14]. Т-лимфоциты (CD8+ и CD4+) повреждают тироциты своим прямым апоптогенным действием и с помощью цитотоксических цитокинов, которые, в свою очередь, активируют макрофаги, принимающие участие в альтерации ЩЖ, и побуждают тироидные эпителиальные клетки к аномальной экспрессии белков главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) II класса и аутопрезентации собственных антигенов [13, 20].

В-лимфоциты, занимающие при АИТ ведущую роль в презентации аутоантигенов ЩЖ, вырабатывают вместе с тем наиболее диагностически значимые для этого заболевания аутоантитела к тиропероксидазе (АТ к ТПО) и тироглобулину (АТ к ТГ), титр которых (правда, далеко не всегда) может коррелировать с тяжестью заболевания и нарушением функции ЩЖ [12, 13, 20]. Несмотря на регенеративные процессы, со временем наблюдается падение числа тироцитов, что ведет к уменьшению процессинга тироидных гормонов, на фоне скопления в ЩЖ Т-лимфоцитов в виде узелков и

лимфоидных фолликулов [12]. По принципу обратной связи угроза гипотироза приводит к повышенной продукции в аденогипофизе тиротропного гормона (ТТГ), благодаря чему обеспечивается эутироидное состояние и отсутствие клиники заболевания, при активации регенерации тироцитов, которая добавляет нерегулярности в структуру железы возникновением микроузлов (фаза субклинического гипотироза). По мере нарастания деструкции ткани ЩЖ происходит компенсаторное усиление перехода тироксина (Т4) в трийодтиронин (Т3), что сопровождается снижением в крови концентрации Т4 при нормальных показателях Т3. При критическом поражении ЩЖ снижаются концентрации обоих её гормонов и наступает явная клиника гипотироза [7, 12, 14].

Большинство исследователей, описывая патологический процесс в ЩЖ при АИТ отмечают нарушения фолликулярной структуры, изменение эпителия в виде оксифильного превращения, с появлением множества редких в нормальной структуре ЩЖ и имеющих диспластические митохондрии клеток Асканази-Хюртле (онкоцитов), присутствуют полиморфизм клеток и картины их некробиоза, диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов и фиброз [21, 22].

Установлена тесная связь между тироидными и половыми гормонами. Функция ЩЖ связана с системой «гипоталамус–гипофиз–яичники» за счет наличия общих центральных механизмов регуляции, причем тиротрофы и гонадотрофы гипофиза равно принадлежат к базофильным его клеткам и имеют общих предшественников. Тироидная и половая системы контролируются тропными гормонами аденогипофиза: ТТГ, фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), лютеинизирующим гормоном (ЛГ) и пролактином (ПРЛ) [23]. Благодаря структурному сходству этих гормонов можно предположить наличие и у них общего предшественника, что объясняет взаимовлияние этих биорегуляторов [23, 24].

Поэтому при дефиците тироидных гормонов нарушаются процессы синтеза, транспорта, метаболизма и эффекты половых гормонов. У

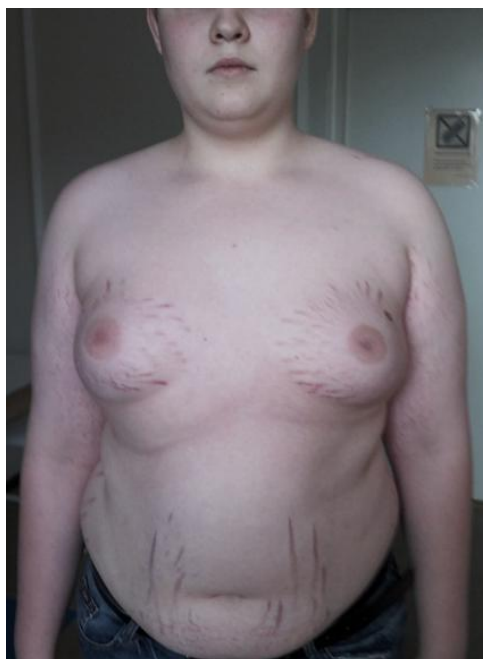
пациенток с АИТ отмечают снижение секреции ФСГ и ЛГ, что приводит к подавлению созревания фолликулов яичника, нарушает их взаимодействие с ЛГ и снижает высвобождение эстрогенов. В норме пиковое повышение ЛГ на 14-й день менструального цикла стимулирует овуляцию, но недостаток ЛГ у женщин с АИТ приводит к развитию ановуляторных циклов, что способствует усилению синтеза и секреции андрогенов яичников [23, 24]. При гипотирозе падает уровень глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к увеличению количества биологически активного свободного тестостерона (ТС) [23].

При развитии гипотироза любой этиологии усиливается продукция тиролиберина, который стимулирует процессинг как ТТГ, так и пролактина. В связи с этим при гипотирозе даже у детей и подростков наблюдается рост уровней как ТТГ, так и ПРЛ. При этом ПРЛ (который продуцируют и гипофиз, и лимфоциты) является мощным эндокринным, паракринным и аутокринным стимулятором иммунитета, включая аутоиммунитет. Гиперпролактинемия индуцирует развитие или обострение уже имеющихся АИЗ, в том числе АИТ. В итоге формируется порочный круг: чем напряжённее аутоиммунитет, тем сильнее выражены симптомы гипотироза, тем выше значения тиролиберина и ПРЛ, что еще сильнее подстёгивает аутоиммунные процессы [20].

Вторичная ГПРЛ, развивающаяся на фоне длительно существующего гипотироза, может проявляться олигоопсоменореей, аменореей, галактореей, а также вторичным поликистозом яичников. Сочетание первичного гипотироза с гиперпролактинемическим гипогонадотропным гипогонадизмом (ГГГ) носит название синдрома Ван Вика—Росса—Хеннеса. Стимуляция аденогипофиза способствует гипертрофии тиротрофов и пролактотрофов, нередко развивается аутоиммунный гипофизит, в результате чего при АИТ часто формируется «вторичная» аденома гипофиза – пролактинома. Распространенность ГПРЛ при первичном гипотирозе составляет от 25 до 88% [23].

Пролактиномы при АИТ встречаются намного чаще, чем в популяции, как среди мужчин, так и у женщин [25]. К тому же при пролактиноме чувствительность гипофиза к тиролиберину существенно повышается [26].

У всех подростков, страдающих гипоталамическим синдромом пубертатного периода (ГСПП) или ОРС (синдром Симпсона–Пейджа), наблюдаются расстройства функции ЩЖ. ОРС – это нейроэндокринный синдром, развивающийся при возрастной перестройке организма, сопровождающийся дисфункцией гипоталамуса, гипофиза и других эндокринных желез [14,27, 28]. ОРС сопровождается нарушением продукции кортиколиберина, соматокрина и тиролиберина. Развивается дисфункция аденогипофиза – диспитуитаризм с увеличением продукции тропных гормонов – адренокортикотропного гормона (АКТГ), соматотропного гормона (СТГ) И ЛГ, нарушается синтез дофамина, серотонина и эндорфинов. Под действием АКТГ и пролактина в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников усиливается стероидогенез, и повышается образование глюкокортикоидов и андрогенов надпочечника [14,29,30]. Клинические проявления ОРС определяются в основном гиперпродукцией кортизола (КЗ) и дегидроэпиандростерона. КЗ, являясь сильным контринсулярным регулятором, усиливает глюконеогенез в печени, что позволяет объяснить образование на коже, в местах повышенного разрушения запасов жира, полос розового цвета – стрий. Розовые стрии обычно появляются в области живота, плеч, бедер и грудных и молочных желез, реже – на коже поясницы, ягодиц и спины (Рис. 2).



*Рис. 2* Подросток С-ев М.С., 12 лет

Диагноз: Ожирение с розовыми стриями (синдром Симпсона– Пейджа).

На подбородке – следы акне (наблюдение Ю.И. Строева)

К причинам формирования стрий относят также генетически обусловленное снижение экспрессии фибронектина, коллагена, эластина и механическое растяжение кожи. Поэтому у всех подростков с ОРС всегда обнаруживаются многочисленные стигмы синдрома дисплазии соединительной ткани марфаноподобного фенотипа (ДСТМФ) [14, 31, 32].

При ОРС также уменьшается пролактостатическое влияние гипоталамуса на гипофиз, в связи с чем аденогипофизом увеличивается секреция ПРЛ и формируется ГПРЛ. В свою очередь, как упоминалось выше, ГПРЛ приводит к повышенной продукции андрогенов сетчатой зоной коры надпочечников и считается одной из важных причин развития гиперандрогенизма [32].

## **1.2. Поражение кожи при аутоиммунном тиреоидите Хасимото и гипотирозе**

Клиника АИТ Хасимото с исходом в гипотироз многообразна и в высокой степени зависит от глубины дефицита гормонов ЩЖ [14].

Гипотироз при АИТ развивается постепенно, без яркой клинической картины. Чаще всего больных беспокоят сонливость, вялость, медлительность, проблемы со сном, зябкость, отеки и повышение веса. У детей и подростков в первую очередь замедляется физическое, умственное и половое развитие. Отмечается задержка роста, ухудшение памяти, проблемы с усвоением школьной программы и дисциплиной, потеря интереса к занятиям, лень и интеллектуально-мнестические расстройства вплоть до слабоумия, фобий и панических атак [13, 14].

У больных, имеющих АИТ, часто страдает кожа. Им свойственны аллергические заболевания, атопический дерматит и различные дерматозы. Так, если АТ к ТПО относятся к IgE (что бывает очень редко) или к IgG4 (что характерно для некоторых разновидностей АИТ), то у таких пациентов можно встретить атопический дерматит вместе отеком Квинке, так как IgG4 у человека относятся к реакиновым антителам и связывают соответствующий рецептор тучных клеток [13]. При хронической крапивнице частота АИТ составляет 27 %, что значительно выше показателей в популяции [33]. АИТ нередко сочетается с другими аутоиммунными дерматологическими заболеваниями: псориазом и даже с пузырчаткой [13].

При АИТ и гипотирозе наблюдаются типичные изменения кожи и ее производных. Дефицит тироидных гормонов нарушает регуляцию апоптозоподобных процессов ороговения и слущивания эпидермиса. Кожа обычно холодная на ощупь, сухая, шелушится и выглядит старой вследствие гиперкератоза (геродерма). Больных может беспокоить зуд. Кожа в области локтей и коленей пигментируется, ороговевает и по ощущениям становится похожей на наждачную бумагу (Рис.3).



*Рис. 3* Сухость и гиперкератоз кожи (геродерма) у пациентов, страдающих АИТ и гипотирозом (наблюдения Ю.И. Строева)

На пятках появляются трещины, которые могут сопровождаться дискомфортом и болью при ходьбе и даже кровоточить. В результате атрофии протоков потовых желез пациенты почти не потеют, даже в сауне [20,21,38]. Кожа у подростков при гипотирозе как правило бледная, порой субиктеричная (при голубых склерах) из-за избыточного содержания в сыворотке крови каротина из-за пониженной превращать каротины в витамин А [11,13, 14].

У пациентов с АИТ без нарушения функции ЩЖ можно встретить фолликулярный муциноз кожи, ее папулезную или локализованную микседему. При формировании гипотироза микседема приобретает генерализованный характер. Во всех случаях в дерме развивается отек и разволокнение соединительной ткани с отложением белков и гликозаминогликанов (прежде всего высокогидрофильной гиалуроновой кислоты), из-за чего при гипотироидных отеках кожи не формируются ямки после надавливания пальцем. Характерны слизистые отеки подкожной клетчатки, преимущественно на лице, из-за чего оно становится одутловатым, пациенты выглядят сонными, им тяжело надевать и особенно снимать кольца, на запястьях и голених обнаруживаются микседемные «браслеты», а над ключицами, на тыле кистей и стоп — отечные подушечки (Рис. 4).





*Рис. 4* Гипотиреоидные (микседемные) отёки по типу «браслета» при АИТ и гипотиреозе (наблюдения Ю.И. Строева)

При тяжелой форме гипотиреоза развивается ложное «гипотиреоидное» ожирение, то есть прибавка массы тела за счет гипергидратации. У большинства пациентов с гипотиреозом встречаются болезненные, вплоть до крови, прикусы отечных слизистых щек, иногда – губ и языка (симптом Строева), а на отежном языке остаются отпечатки от зубов (симптом фестончатого языка) [11,13, 14,34].

При АИТ с исходом в гипотиреоз волосы теряют свою мягкость и эластичность, они истончаются и секутся, становятся тусклыми, сухими и ломкими, их тяжело уложить в прическу. Больных беспокоит интенсивное выпадение волос с волосистой части головы, которое может привести к тотальной алопеции, а также их выпадение наружной трети бровей (симптом Леви–Хертога), подмышечных впадин и лобка, а в некоторых случаях – со всей поверхности тела и даже поредение ресниц [13,14].

### **1.3. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото и психика**

Гормоны ЩЖ регулируют экспрессию сотен генов и оказывают эпигенетическое действие на важные ферменты, в том числе — калий-натриевую АТФазу, принимая участие практически во всех обменных процессах организма, в связи с чем их дефицит приводит к нарушению процессов метаболизма во всех органах и системах, чем и обусловлена богатая клиническая картина и разнообразие симптомов АИТ и гипотиреоза.

Недостаток тироидных гормонов оказывает выраженное отрицательное влияние на психическое здоровье человека — от легких нарушений до серьезных психических расстройств («гипотироидное безумие») [35].

При гипотирозе описаны такие психоневрологические изменения, как сонливость, слабость, быстрая утомляемость, медлительность, замедление темпа психических процессов и нарастающая адинамия. При запущенном гипотирозе или отсутствии должного лечения адинамия становится похожа на ступор, пациенты перестают реагировать на происходящее вокруг них, они больше ничем не интересуются, у них развивается психическая оглушенность и астения [12,35,36].

У больных гипотирозом развиваются когнитивные расстройства, связанные со снижением памяти и интеллекта. Гипотироз, сформировавшийся в эмбриональном и начале фетального периодов, вызывает нарушение апоптозоподобных процессов, ответственных за приобретение нейронными сетями конфигураций, свойственных зрелому мозгу. К тому же от тироидных гормонов зависят продукция нейротрофических факторов, судьба церебральных стволовых клеток и фагоцитарное поведение микроглии [13,34]. Это обуславливает задержку органогенеза мозга в критической стадии его формирования, замедляя развитие психики ребенка вплоть до тяжелого слабоумия — кретинизма [12]. При гипотирозе нередко встречаются делириозные и делириозно-галлюцинаторные, а также характерные тревожные и депрессивные состояния (например, у пациентов, страдающих депрессией и субклиническим гипотирозом, течение болезни характеризуется паническими атаками) [34,35]. В отдельных случаях гипотироз может манифестировать в виде психического заболевания [37]. Интересно, что нераспознанный гипотироз можно выявить в 0,3 – 3 % случаев среди всех госпитализированных больных с психическими отклонениями [37].

Первым дал подробное научное описание «микседематозному безумию» в 1949 г. британский эндокринолог Ричард Эшер (Asher R., 1912–

1969). Интересно, что он ссылаясь на первое художественное описание этого психозно-эндокринного расстройства шотландским врачом-писателем Арчибалдом Джозефом Крониным (1896-1981), сделанное последним за 12 лет до этого в романе «Цитадель». Но еще в 1881 г. специальная комиссия Лондонского терапевтического общества опубликовала исследование, согласно которому среди 109 больных микседемой у половины были диагностированы тяжкие психические расстройства (депрессия, делирий, бред и галлюцинации) [34,36]. Отечественный психиатр А.И. Белкин детально описал все стадии нарушения психики по мере ухудшения течения гипотироза: от астении до тяжелого-апатобулического синдрома, снижения интеллектуальных способностей и психотических проявлений [12].

Не удивительно, что больных гипотирозом часто направляют по ошибке не к эндокринологу, а к психиатру с диагнозом «психоз» или «нервоз», и врач назначает «соответствующее» лечение. Однако применение психотропных средств и антидепрессантов не дает нужного эффекта, а даже наоборот может усугубить течение гипотироза — ведь многие из нейрорептиков являются стимуляторами пролактогенеза, а ГПРЛ отягощает АИТ [12, 35, 36].

Установлено, что при гипотирозе нередко встречается гипокальциемия. Клиническая картина гипокальциемии многообразна, так как кальций является посредником действия большинства гормонов, нейротрансмиттеров и аутоакоидов. Стоит отметить, что уровень кальция в крови не только регулируется при поддержании гомеостаза, но и сам кальций может влиять на гомеостаз организма. По образному выражению Ю.И. Строева, «гипокальциемия — это красный семафор на рельсах внутренней гармонии» [14,36]. Гипокальциемию можно объяснить сопутствующим АИТ аутоиммунным паратиреоидитом и свойственным большинству аутоиммунных патологий, в том числе — АИТ, дефицитом холекальциферола (витамина D3) [14, 35].

Гипокальциемия имеют клинику явной или скрытой тетании (гипопаратироза): с судорогами, спазмами гладкой мускулатуры любой локализации, с подчеркнутой сезонностью обострений (весной и осенью). Для хронической гипокальциемии-тетании типичны не только указанные соматические симптомы, но и изменения психики: снижение памяти и интеллекта, психастения, бессоница, депрессия, навязчивые состояния и различные фобии, например, навязчивая боязнь высоты, темноты, одиночества, метро, лифтов или иных замкнутых пространств — клаустрофобия [14, 35, 36].

Многие из пациентов до выявления у них АИТ, гипотироза и гипокальциемии в течение длительного времени безрезультатно лечатся от неврозов и тревожно-депрессивных расстройств транквилизаторами, нейролептиками и антидепрессантами, хотя на самом деле таким пациентам необходимы прежде всего тироидные гормоны и препараты кальция с витамином D3 [12].

Большое значение имеет изучение психических расстройств, развивающихся при поражении гипофиза. Особый интерес вызывают аденомы гипофиза. Они считаются самыми частыми опухолями центральной нервной системы (ЦНС), и их распространенность в среднем составляет 15–17 % в общей популяции.

По виду продуцируемых гормонов они подразделяются на пролактиномы (вызывают ГГГ), соматотропиномы и кортикотропиномы, описано и около 350 случаев тиротропином. У пациентов с аденомами гипофиза отмечается заметное снижение качества жизни, связанное с психоневрологическими расстройствами.

Действительно, по результатам проведенных исследований, частота психических расстройств при аденомах гипофиза достигает 75,1–93 %, что заметно выше показателей в общей популяции и среди пациентов амбулаторного режима (29,1% и 64,5% соответственно). Это позволяет предположить наличие взаимосвязи между гиперсекрецией

аденогипофизарных гормонов и психическими расстройствами. В ходе исследований была выявлена закономерная связь между типом аденомы и характером психического расстройства. Например, при пролактиномах наиболее часто встречаются тревожные состояния и соматоформные заболевания, при соматотропиномах – аффективные расстройства, в том числе депрессия, а также расстройства личности и нарушение когнитивной функции. При кортикотропине до 80 % пациентов сталкиваются с депрессией, к тому же у них могут развиваться тревога и панические атаки [38].

Следует помнить, что у больных с аутоиммунными тиропатиями, в основном — при АИТ, кроме психоневрологических проявлений вторичного по отношению к гормональным сдвигам характера, может наблюдаться прямое иммунопатологическое повреждение ЦНС – энцефалопатия Хасимото (ЭХ), которая на сегодняшний день рассматривается как психоневрологическое расстройство, ассоциированное с параллельным аутоиммунным поражением ЩЖ и головного мозга, и в большинстве случаев реагирует на лечение глюкокортикоидами. Выдвинуты на обсуждение три основных концепции развития ЭХ: теория аутоиммунного церебрального васкулита, теория гормональной дисрегуляции, а также теория, объясняющая заболевание прямым воздействием аутоантител против различных тироидных (перекрестно представленных в ЦНС) и не тироидных (церебральных) антигенов. Предполагается, что все вышеперечисленные концепции тесно связаны друг с другом и при объединении дают единую схему патогенеза энцефалопатии Хасимото [39]. При этой форме патологии также выражены когнитивные нарушения, тремор, моторные и сенсорные нарушения, она имеет инсультоподобную форму течения, когда доминируют сосудистые и моторные нарушения и психотическую, протекающую, в том числе, с галлюцинаторными, бредом и волевыми расстройствами. Симптомы поражения мозжечка и нарушения сна присутствуют при обеих формах,

причем симптоматика этих форм может носить перемежающийся характер [12].

Таким образом, в связи с нарастающей частотой гипотироза как результата АИТ, у всех лиц, внешне имеющих признаки психических расстройств, необходимо до назначения психотропных средств и антидепрессантов предпринять исследование функционального состояния ЩЖ в целях ранней диагностики гипотироза и его своевременной патогенетической терапии [35, 37].

#### **1.4. Вульгарные угри (акне). Патогенез и методики лечения**

Акне — это мультифакториальное кожное заболевание, в патогенезе которого главные роли играют генетически обусловленный гиперандрогенизм и генетически детерминированный особый тип секреции сальных желез [1].

Мужские половые гормоны в норме присутствуют у лиц обоего пола. До полового созревания — у детей обоего пола, а затем — в организме женщин — их производит сетчатая зона коры надпочечников [36]. Гиперандрогенизм может выражаться в виде увеличения количества мужских половых гормонов (абсолютный) или в виде повышения чувствительности рецепторов к нормальному количеству андрогенов (относительный) [40].

Гиперандрогенизм способствует развитию и ухудшению течения акне. Он стимулирует избыточное образование и секрецию кожного сала, а также изменяет его состав, снижая в нем уровень альфа-линоленовой кислоты, которая принимает участие в регуляции дифференцировки фолликулярных кератиноцитов. В результате усиливается кератинизация выводных протоков сальных желез, что приводит к затруднению оттока кожного сала и формированию комедонов. Кожа приобретает неприятный «жирный» блеск [40, 41, 42]. Гипотироз с его замедлением конечной дифференцировки

эпидермоцитов и производных кожи способствует кератинизации выводных протоков сальных желез и комедонообразованию.

Создается благоприятная среда для активного размножения анаэробной липофильной микрофлоры [42]. Повышение секреции липидов и их накопление в волосяных фолликулах приводит к стимуляции роста микроорганизмов типа *Cutibacterium acnes*. Триглицериды кожного сала расщепляются с образованием свободных жирных кислот, повреждающих фолликулярную стенку изнутри. В дальнейшем активно размножающиеся *C. acnes* высвобождают хемоаттрактивные субстанции, которые стимулируют направленную миграцию лимфоцитов, что приводит к формированию спонгиоза клеточного окружения воронки и, дополнительно, локальной гиперпродукции таких значимых провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1бета и ФНО-альфа. Лишь значительно позже (в результате микроперфорации фолликулярного барьера) к составу клеточного инфильтрата присоединяются нейтрофильные гранулоциты, активизирующие процесс перекисного окисления и формирование воспалительной реакции [41, 43].

Акне чаще всего поражают лицо, а также верхнюю часть спины и грудь (в 99%, 60% и 15% соответственно), что объясняется высокой плотностью сальных желез такой локализации [44, 45]. У взрослых чаще наблюдается поражение U-зоны, к которой относятся щеки, область вокруг рта и нижняя часть подбородка. У подростков чаще страдает Т-зона, включающая лоб, нос и верхнюю часть подбородка [1].

Существует большое количество классификаций акне. Наибольший интерес для практикующего врача представляет классификация акне по типу поражений:

1. Невоспалительные акне (закрытые и открытые комедоны).
2. Воспалительные акне:
  - а) поверхностные (папулопустулезные);
  - б) глубокие (индуративные, конглобатные);

в) осложненные (узловатокистозные, абсцедирующие, флегмонозные, келоидные, рубцующиеся, осложненные синусовыми трактами).

В основе успеха лечения акне лежит правильная оценка тяжести состояния, поэтому в клинической практике для определения степени тяжести заболевания и дальнейшего лечения используют шкалу оценки тяжести акне (Табл. 1), предложенной W.J. Cunliffe [43].

*Таблица 1*

**Классификация акне по степени тяжести (Cunliffe W.J., 1998)**

Тип поражений	I степень (легкая)	II степень (средняя)	III степень (тяжелая)	IV степень (очень тяжелая)
Комедоны (закрытые или открытые), количество	Мало (менее 10)	Много (10–25)	Много (26–50)	Очень много (более 50)
Папулы/пустулы, количество	Папулы менее 10	Папулы (10–20), единичные пустулы	Папулы, пустулы (21–30)	Очень много (более 30)
Узлы/кисты, количество	Нет	Нет	Менее 5	Более 5
Воспаление	Нет	Выраженное	Сильное	Очень сильное
Рубцы Пигментные изменения Келоид	Нет + Нет	Нет + + Нет	+ + + + + +	+ + + + + + + +
Психосоциальные осложнения	+	+	+ +	+ + +

Лечение акне включает в себя наружную и системную терапию. При комедональном акне и легкой степени используется только наружная терапия; при средней степени – наружная терапия, которая при необходимости сочетается с терапией системной терапией; при тяжелой степени акне основной является системная терапия. При всех клинических формах лекарственная терапия сопровождается базовым уходом с использованием специально разработанных средств лечебной косметики [46]. По окончании основного курса лечения и достижении клинического эффекта пациенту необходима поддерживающая терапия сроком до 1 года [1].

На сегодняшний день основой топической терапии акне являются ретиноиды, так как они обладают противовоспалительным и комедонолитическим действием. Топические ретиноиды усиливают эффективность любой сопутствующей местной терапии и позволяют поддерживать состояние ремиссии после прекращения системной терапии.



Ретиноиды – мощное средство для лечения невоспалительной формы акне, а в сочетании с другими средствами – для лечения всех клинических форм акне. Препаратом выбора при лечении комедональном акне считается адапален. Он относится к топическим ретиноидам и особенно успешно применяется при акне с преобладанием комедонов и хорошо переносится пациентами. Согласно проведенным исследованиям, у больных акне примерно через 3,5 месяца терапии проходят все высыпания без побочных эффектов [9].

Вместе с тем при комедональном акне в качестве монотерапии можно использовать азелаиновую кислоту либо чередовать её с адапаленом утром и вечером. Она обладает кератолитическим, антибактериальным и противовоспалительными эффектами. При множественных комедонах на фоне гиперсебореи в некоторых случаях прибегают к комбинации адапалена с бензоила пероксидом [46].

Такая комбинация особенно эффективна при вульгарных угрях, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *C. acnes*. Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии 2013 года, бензоила пероксид признан одним из наиболее безопасных, эффективных и удобных в использовании препаратов и может быть применен у подростков с 12 лет в качестве монотерапии легких форм акне [9].

Хороший эффект также дает комбинация бензоила пероксида с топически применяемым антибиотиком клиндамицином. Такие антибиотики накапливаются именно в фолликулах и обладают противовоспалительным и антибактериальным действиями.

С учетом особенностей патогенеза акне женщинам в составе комплексной терапии могут быть назначены также препараты с антиандрогенным воздействием, такие как комбинированные оральные контрацептивы, которые нужно применять не менее полугода, а для достижения стойкой ремиссии курс продлевают до 1 года [42].

Для лечения легких и средних форм акне, используются такие методики, как фототерапия, ультразвуковое воздействие, химические пилинги, мезотерапия и т.д. Они обеспечивают санацию кожи, восстановление ее барьерных свойств и системы антибактериальной защиты, эксфолиацию утолщенного рогового слоя. Это позволяет нормализовать кератинизацию и эвакуацию кожного сала. К тому же косметологические методы помогают избежать образования рубцов и пигментных пятен [40, 47, 48].

Лечение больных с очень тяжелым акне является сложной задачей. В этом случае препаратом выбора тоже будет РК, а антибиотики могут назначаться только в качестве стартовой терапии в комбинации с системными кортикостероидами. При наличии крупных узлов и конглобатах показано дренирование и внутриочаговое введение глюкокортикостероидов.

Для оценки эффективности проводимого лечения акне пользуются шкалой общей оценки исследователем, рекомендованной Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Табл. 2).

*Таблица 2*

### **Шкала общей оценки исследователем**

<b>Степень</b>	<b>Клинические симптомы</b>
0	Чистая кожа без воспалительных или ретенционных элементов
1-я	Почти чистая кожа; единичные ретенционные высыпания и более одного воспалительного элемента
2-я	Легкая степень тяжести; тяжелее 1-й степени: несколько ретенционных элементов и несколько воспалительных элементов (только папулы/пустулы, узловые поражения отсутствуют)
3-я	Средняя степень тяжести; тяжелее 2-й степени: много ретенционных элементов и множественные воспалительные элементы, но не более одного небольшого узлового элемента
4-я	Тяжелая степень тяжести; тяжелее 3-й степени: много ретенционных и воспалительных элементов, несколько узловых поражений

Для лечения тяжелых форм акне (узловатые, конглобатные акне или акне с риском образования рубцов) или при неэффективности других видов терапии с 12 лет показан изотретиноин или РК для перорального приема. РК показывает высокую эффективность. Так, спустя 4 мес. применения у подавляющего большинства пациентов акне исчезают. Но из-за нерешенных вопросов, касающихся его безопасности, применение РК до сих пор ограничено, что требует дальнейшего изучения этой проблемы.

### **1.5. Фармакологическая характеристика роаккутана и результаты его применения при лечении акне**

Роаккутан был представлен на фармацевтическом рынке компанией Хоффманн-Ля Рош (Hoffman-La Roche) в 1982 г. и с тех пор остается препаратом выбора для лечения средних и тяжелых форм (узловатых, конглобатных акне или акне с риском образования рубцов), а также рецидивирующих или устойчивых к стандартной терапии [49,50]. Благодаря РК уже спустя 4 месяца терапии у большинства пациентов (85 %) проходят высыпания, причем количество пустул уменьшается в 2 раза уже спустя 2–4 недели его использования [51].

РК является стереоизомером полностью транс-ретиноевой кислоты (третиноина) [49]. Высокая эффективность препарата достигается за счет его комплексного действия на основные звенья патогенеза акне – увеличение продукции кожного сала, избыточный фолликулярный гиперкератоз, воспаление и размножение *C. acnes* [1, 51].

Взаимодействуя с ядерными рецепторами, РК подавляет пролиферацию и дифференцировку базальных себоцитов, что ведет к выраженному уменьшению размеров сальных желез и уменьшению образования кожного сала в зависимости от дозы и длительности лечения до 90 %. Кроме этого, РК действует на патологическую фолликулярную кератинизацию, препятствуя гиперкератозу клеток эпителия волосяной луковицы и сальной железы и слущиванию корнеоцитов в проток железы и к

его закупорке кератином и избытком кожного сала. Противовоспалительное действие РК достигается за счет регуляции антиген-неспецифического иммунного ответа на *P. acnes*, в том числе подавлением гиперэкспрессии Toll-подобных рецепторов-2 (TLR-2) и увеличением продукции провоспалительных цитокинов моноцитами, а также нормализацией экспрессии антимикробных пептидов. При этом эффект от применения препарата сохраняется до полугода после завершения терапии, что гарантирует долгий клинический результат. Несмотря на то что РК не обладает прямым антимикробным действием, он подавляет бактериальную колонизацию в протоках желез. Это объясняется тем, что кожное сало является основным субстратом для роста *C. Acnes*, поэтому при уменьшении образования кожного сала уменьшается и количество *C. Acnes* [51].

Лечение РК рекомендуют начинать с дозы 0.5 мг/кг массы тела/сут., чтобы свести к минимуму риск обострения акне. Затем доза постепенно увеличивается до 1 мг/кг/сут. Пациентам с очень тяжелыми формами акне может потребоваться приём еще более низких доз изотретиноина с сопутствующим приемом пероральных кортикостероидов или без них (чтобы предотвратить сильную вспышку и уменьшить риск образования рубцов), с дальнейшим переходом на более высокие дозировки – до 2.0 мг/кг/сут.

Для снижения частоты ремиссии и профилактики рецидивов акне используют целевой диапазон дозы 120–150 мг/кг за 4–6-месячный период. Если у больного при рекомендованной дозировке развиваются побочные эффекты, то лечение можно продолжить, понизив дозу и удлив курс лечения [50].

Поскольку примерно у 20% пациентов возникает рецидив акне, следует рассмотреть вопрос о постлечебной профилактике с использованием местных ретиноидов, которые помогают поддерживать дозу действующего вещества. Учитывая, насколько чувствительна кожа пациентов во время и сразу после завершения терапии РК, пациентам может потребоваться 1-2 мес. перерыва в

лечении, прежде чем постепенно начинать местное лечение ретиноидами [50].

### **1.5.1. Побочные эффекты при использовании роаккутана**

Хотя РК считается одним из наиболее эффективных препаратов при лечении акне и используется уже более 35 лет, вопрос о его безопасности до сих пор вызывает множество противоречивых мнений, часть из которых основана на скудных данных и не имеет большой доказательной базы, но, тем не менее, связана с яркой казуистикой.

Споры, связанные с РК, ограничили его применение, так как в условиях рыночно-конкурентной борьбы повлекли случаи дезинформации, что привело к преувеличенным опасениям среди родителей, опекунов и пациентов. В то же время, РК изменил к лучшему жизнь многих пациентов и в настоящее время расценивается как средство, способное оказать долгосрочное лечебное воздействие на акне, которые без адекватной терапии могут оставить значительные рубцы (Рис. 5), как физические, так и психологические. Раннее и эффективное ее лечение может предотвратить эти проблемы. Таким образом, вопрос о мере безопасности и спектре побочных эффектов данного лекарства характеризуется в настоящее время большой медико-социальной актуальностью.



*Рис. 5* Отдаленные последствия не леченных вульгарных угрей (акне) [5]

Один из опасных побочных эффектов РК, существование которого не вызывает сомнений, это его тератогенное действие. Согласно E. Lammer и

соавт., если во время лечения РК или в течение 1 мес. после окончания его приема наступает беременность, то примерно в одной трети случаев рождаются дети с тяжелыми пороками развития или врожденными дефектами [51]. К ним относят пороки развития центральной нервной системы (гидроцефалия, микроцефалия) и сердечно-сосудистой (тетрада Фалло, дефекты межжелудочковой перегородки), ушной раковины (ее отсутствие или сужение слухового прохода), глаз (микрофтальмия), тимуса и околощитовидных желез и лицевой дизморфизм, а у 60 % детей выявляют нарушения нейрокогнитивных функций. Кроме этого увеличивается риск преждевременных родов, спонтанных аборт и внутриутробной смерти плода. По этим причинам РК запретили назначать при беременности, а для уверенности, что пациентки не беременны в начале и в процессе терапии, а также в течение первого месяца после ее окончания, была внедрена специальная программа, целью которой являются просветительская деятельность и контроль терапии и отпуска препарата.

Увы, пациенты зачастую не осведомлены в нужной степени о тяжести и высокой вероятности этих побочных эффектов или не придают должного значения предупреждениям медработников.

И, к сожалению, только малая часть женщин соблюдает полностью связанные с роаккутанотерапией врачебные рекомендации: всего 44 % пациенток акне выполняют однократный тест на беременность перед началом терапии РК, а двукратный – всего 3–5 %. От контрацепции не отказывается всего 7 %. В связи с этим при приеме РК беременность наступает с частотой 0,2–1,0:1000 репродуктивных женщин, при этом в 13–19% случаях наступает спонтанный аборт, а в 65–87 % беременность прерывается. В связи с этим предстоит усилить осведомленность и информированность пациенток, страдающих акне, чтобы повысить их приверженность должной схеме, и благодаря этому снизить частоту развития эмбриопатий при приеме РК [49,50].

В 70 % случаев лечения акне РК больные жалуются на сухость кожи и губ, которая может варьировать от простого ксероза до образования дозозависимых болезненных трещин (хейлита). Чаще всего поражаются зоны с большим количеством сальных желез – лицо, грудь и спина. Но использование увлажняющих кремов для тела и лица, а также бальзама для губ помогает свести к минимуму появление побочных эффектов. При приеме слишком высоких доз РК у 30–50 % пациентов возникает сухость слизистой оболочки носа и полости рта, а у 14 % – сухость глаз.

Кроме этого применение РК может привести к истончению кожи лица и в следствие этого к повышению чувствительности к солнечным ультрафиолетовым лучам.

При терапии РК наблюдают дозозависимое увеличение триглицеридов и холестерина в сыворотке крови у 44 % и 31 % пациентов соответственно, а также аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) – до 11 %. По результатам различных исследований вышеперечисленные лабораторные изменения являются транзиторными, обратимыми и в большинстве случаев не требуют прекращения терапии РК. Изменение уровня указанных трансаминаз может быть обусловлено множеством факторов, и таковые обязательно надо исключить во время лечения РК. В случае, когда значения АЛТ и АСТ все-таки вышли за границу нормы, следует уменьшить дозу РК, а при неэффективности этой меры – РК отменить [51].

Для профилактики осложнений пациентам перед назначением терапии РК необходимо определять уровни липидов, АЛТ и АСТ в сыворотке крови, спустя 1 месяц после ее начала, а также каждые следующие 3 месяца или по показаниям. Повышение уровня триглицеридов в течение короткого курса РК, типичное для лечения акне, является маркером риска атеросклероза, а не его причиной. Важно отметить повышение уровня триглицеридов в ходе курса лечения РК, чтобы в дальнейшем оценить потенциальный повышенный риск атеросклероза у больного; длительное и непрерывное применение РК у

больных с дислипидемиями не рекомендуется. Недавние исследования показали, что добавки Омега-3 жирных кислот могут быть полезным дополнением для регулирования уровня триглицеридов у пациентов, принимающих РК, особенно у тех, у кого их уровень был повышен еще до начала терапии РК [52].

Повышение уровня липидов после прекращения приема РК обратимо, однако было показано, что у таких пациентов часто возникают нарушения липидного обмена в более позднем возрасте, но независимо от РК [32,52].

Побочное действие РК, которое продолжает оспариваться рядом авторов, – это его связь с аутоиммунно-воспалительными заболеваниями кишечника (в 5 % случаев). Было обнаружено, что риск развития неспецифического язвенного колита при приеме РК увеличивается почти в 5 раз [51].

При терапии РК больных также могут беспокоить головные боли, усталость, нарушение остроты зрения и светобоязнь. О болях в суставах и мышцах сообщается примерно у 15% пациентов, и, как правило, их можно контролировать и при необходимости лечить каким-либо нестероидным противовоспалительным препаратом. Перечисленные побочные реакции тоже являются дозозависимыми и при уменьшении дозировки или отмене препарата полностью уходят [50].

Раннее предполагалось, что проведение дерматохирургических процедур у пациентов, принимающих пероральный РК, может сопровождаться медленным заживлением ран, образованием келоидных или гипертрофических рубцов. В связи с этим было рекомендовано не назначать косметические и хирургические манипуляции во время и после окончания терапии РК от полугода до года. В настоящее время актуальность этой рекомендации ставится под сомнение. Современные исследователи склоняются к мнению, что следует отменить запрет на дерматохирургические вмешательства и ввести при необходимости предварительные тестовые процедуры для определения их безопасности [53].



Таким образом, все вышеперечисленные побочные эффекты РК являются транзиторными и дозозависимыми, поэтому их устранения можно добиться с помощью уменьшения его дозировки или отмены.

Однако необходимо более детально изучить безопасность РК, спектр и частоту возможных неблагоприятных последствий и разработать способы их устранения и профилактики, скорректировать режимы дозирования, а также лабораторный мониторинг, который поможет практикующим врачам оптимизировать использование перорального РК при лечении акне [50,51].

### **1.5.2. Воздействие роаккутана на психоневрологическую сферу**

С момента выпуска РК ведутся многочисленные исследования его возможной связи с развитием депрессии. Впервые депрессивная симптоматика и суицидальные мысли были зарегистрированы Meyskens в 1982 г. у больных раком, получавших высокие дозы РК (до 3 мг/кг/сут). Спустя 1 год Hazen et al. опубликовали одну из первых работ, в которой сообщалось о наличии депрессии из 110 у 6 (5%) пациентов с акне, которую они связывали с применением РК в дозировке 1–2 мг/кг/сут [54].

По данным Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), за 22 года использования РК с момента выхода его на рынок, у 3,8 % пациентов отмечались перепады настроения, агрессия, психозы и даже суицидальные мысли [51]. В то же время большинство современных исследований не установило прямой связи между использованием РК и депрессией.

В 2017 году Huang et al. провели систематический обзор и метаанализ 31 исследования, который не выявил увеличения частоты депрессивных симптомов или частоты самоубийств у лиц, получавших лечение РК в рекомендуемых дозах (0,5–1 мг/кг), по сравнению с пациентами, проходящих альтернативное лечение. Более того, за счет ранней и эффективной терапии РК психоэмоциональное состояние больных улучшилось, что позволило сделать вывод об отсутствии связи между терапией РК и повышенным

риском развития депрессии [55]. В рассмотренных работах вульгарные угри оцениваются как независимый фактор риска депрессии [51].

Исследователи, которые, напротив, выявили такую связь, объясняют ее эффектом идиосинкразии, которую можно встретить у больных с депрессией в семейном анамнезе. Поэтому при возможной индивидуальной идиосинкратической реакции на РК и общем высоком риске депрессии и суицидов у подростков и молодых лиц следует наблюдать всех пациентов на наличие психоэмоциональных расстройств до и во время лечения РК, и при необходимости направить их к соответствующему специалисту. Если при приеме РК возникают проблемы перепадов настроения, лечение РК можно прекратить на время решения проблем с психическим здоровьем [50,52].

Итак, РК служит наиболее эффективным методом лечения акне, доступным в настоящее время. Пациенты, которым был назначен данный препарат, в подавляющем большинстве остаются довольны результатами проведенного лечения. При использовании рекомендованных доз РК, соотношение пользы и риска с учетом степени тяжести акне приемлемо для больных. Несмотря на потенциальные неблагоприятные последствия, при тщательном мониторинге и консультировании пациента их можно контролировать и, как правило, с ними легко справиться [50]. Тем не менее, существование серьезного тератологического риска и исследования, выявившие другие побочные эффекты при терапии РК, нельзя сбрасывать со счетов. Это делает актуальным дальнейшее изучение роаккутанотерапии при акне.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

### **2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов**

В сплошное нерандомизированное ретроспективное исследование было включено 58 пациентов (37 женщин и 21 мужчина), которые наблюдались эндокринологом Санкт-Петербургского Центра семейной медицины «БалтМед Гавань» по поводу страдания вульгарными угрями различной

локализации (Рис. 6). Средний возраст мужчин составил  $20,05 \pm 1,50$  года, женщин –  $24,00 \pm 1,50$  года. Контрольную группу составил 31 здоровый доброволец (25 женщин и 6 мужчин) в возрасте от 13 до 39 лет (средний возраст –  $25,09 \pm 1,20$  года).



*Рис. 6 Пациенты, страдающие АИТ, гипотирозом и вульгарными угрями (акне) различной локализации (собственные наблюдения)*

## **2.2. Методы исследования**

Методы исследования включали выяснение анамнеза пациентов и используемых ими средств при лечении вульгарных угрей. Проводился их общий осмотр с антропометрией: измерялись рост, масса тела, рост в положении сидя, окружность талии. Оценивалась частота пульса, измерялось систолическое и диастолическое артериальное давление по Н.С. Короткову. Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по А. Кетле. Анализировались лабораторно-инструментальные данные: клинический и рутинный биохимический анализ крови, результаты ЭКГ, ультрасонографии (УЗИ) ЩЖ и контрастированных магнитно-резонансных томографий (МРТ) гипофиза.

Больным производили клинический анализ крови, рутинные биохимические исследования, включая активности аланинаминотрансферазы

(АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), концентрации ионизированного кальция ( $\text{Ca}^{++}$ ) и билирубина, а также липидограмму.

У всех пациентов с помощью иммуноферментных методик исследованы концентрации тиротропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (св. Т3), свободного тетрайодтиронина (св.Т4), антител к тироглобулину (АТ-ТГ) и к тиропероксидазе (АТ-ТПО), пролактина (ПРЛ), кортизола (КЗ) и тестостерона (ТС).

Полученные в ходе исследования результаты вносились в таблицы Excel для дальнейшей систематизации и обработки. В настоящей работе данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – стандартная ошибка средней. Вычисление  $M \pm m$  производилось с помощью расширения «Анализ данных» для Excel. Представленные в работе диаграммы выполнены при помощи приложений Word и Excel. С учетом объема выборки определялся критерий Стьюдента ( $t$ ). Полученные значения сравнивались с должными референтными величинами [56].

В зависимости от тяжести выявленного гипотироза все пациенты получали левотироксин в адекватных дозах (от 50 до 175 мкг/сут). При наличии высокой ГПРЛ и признаков аденомы гипофиза на МРТ с контрастированием одновременно с левотироксином назначались препараты агонистов дофамина (каберголин или достинекс). У лиц с ожирением использовалась диета №9 (по Певзнеру), а при булимии – бигуаниды (глюкофаж, сиофор, или метформин).

При отсутствии положительного влияния на акне указанной терапии больным назначались перорально малые дозы роаккутана в капсулах (по 10 мг 2 раза в день) с рекомендацией исследовать функциональное состояние печени через 1 месяц его приема.

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Согласно критериям Японской тироидологической ассоциации [57], практически у всех вовлеченных в исследование пациентов при первичном

обращении был диагностирован АИТ с исходом в гипотироз различной тяжести. Среди 58 пациентов были 21 человек (9 юношей и 12 девушек), страдавшие ОРС (синдром Симпсона– Пейджа) с избыточной массой тела различной степени.

Большинство обследованных пациентов предъявляли жалобы, обусловленные гипофункцией ЩЖ: сонливость, утомляемость, зябкость, сухость кожи, гиперкератоз локтей, пастозность лица, фестончатый язык, прикусы отёчных щёк (симптом Строева). При наличии выраженных акне в области лица пациенты, особенно подростки, были этим сильно озабочены, замкнуты, малообщительны.

*В одном случае пациентка Ю-ва В., 22 лет, страдавшая акне на фоне ОРС, панически боялась напольных весов, наблюдалась психиатром, и постоянно получала антидепрессант (вальдоксан). Страдала нарушениями менструального цикла. Уровень ПРЛ в фолликулярной фазе составил у нее 341,9 мкЕД/л, а на МРТ гипофиза с контрастированием у неё была обнаружена микроаденома – пролактинома.*

Все больные имели различные комбинации стигм синдрома ДСТМФ (розовые стрии, сколиозы, поперечное плоскостопие, нефроптоз, дискинезии желчевыводящих путей, пролапсы митрального клапана, ложные хорды левого желудочка сердца и др.). Типичными были положительные симптомы ДСТМФ – «симптом большого пальца» и «симптом запястья» [31].

### **3.1. Распределение по полу и возрасту**

Обследовано было 58 пациентов (21 мужчина и 37 женщин) в возрасте от 12 до 38 лет с акне различной степени тяжести и локализации. Средний возраст мужчин составил  $20,05 \pm 1,50$  года, женщин –  $24,00 \pm 1,53$  года. Подгруппы мужчин и женщин достоверно не отличалась по возрасту ( $p=0,096$ ). Доля мужчин составила 36%, доля женщин 64% (рис.7).

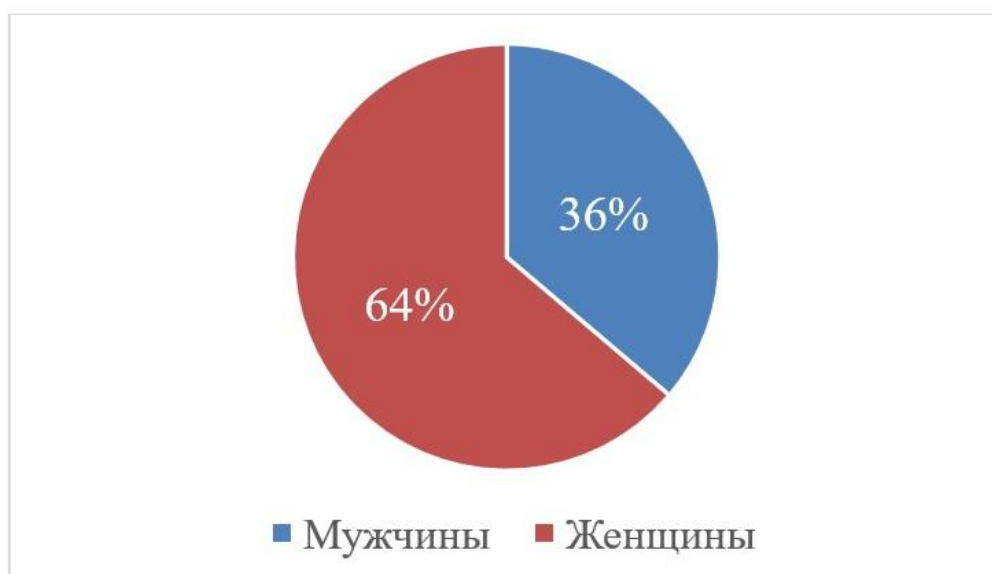


Рис. 7 Половое распределение (в %) пациентов с АИТ и акне

Средняя масса тела мужчин составила  $80,55 \pm 3,74$  кг (ИМТ –  $24,86 \pm 1,13$ ), средняя масса тела женщин –  $60,42 \pm 1,85$  кг (ИМТ–  $22,58 \pm 0,70$ ). У мужчин масса тела была достоверно выше, чем у женщин ( $p < 0,05$ ) (рис.8).

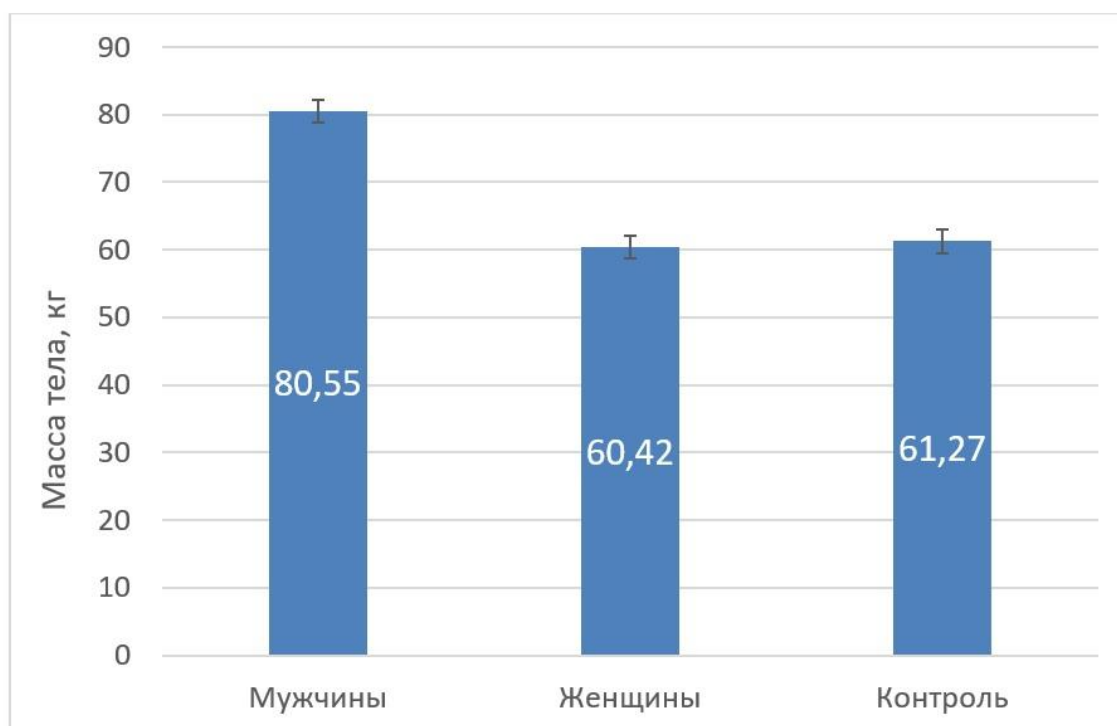


Рис. 8 Масса тела (кг) у мужчин и женщин с АИТ и акне

### 3.2. Сравнение уровней ТТГ, св. Т3, св. Т4, АТ к ТПО и АТ к ТГ, пролактина и кортизола у мужчин и женщин до лечения

Средний уровень ТТГ у мужчин составил  $1,92 \pm 0,30$  мкМЕ/л, а у женщин –  $2,44 \pm 0,37$  мкМЕ/л (контроль –  $0,99 \pm 0,03$  мкМЕ/мл). Уровень ТТГ выше нормы у обеих групп, но различия между двумя признаками оказались статистически не значимы ( $p=0,346$ ) (рис. 9).

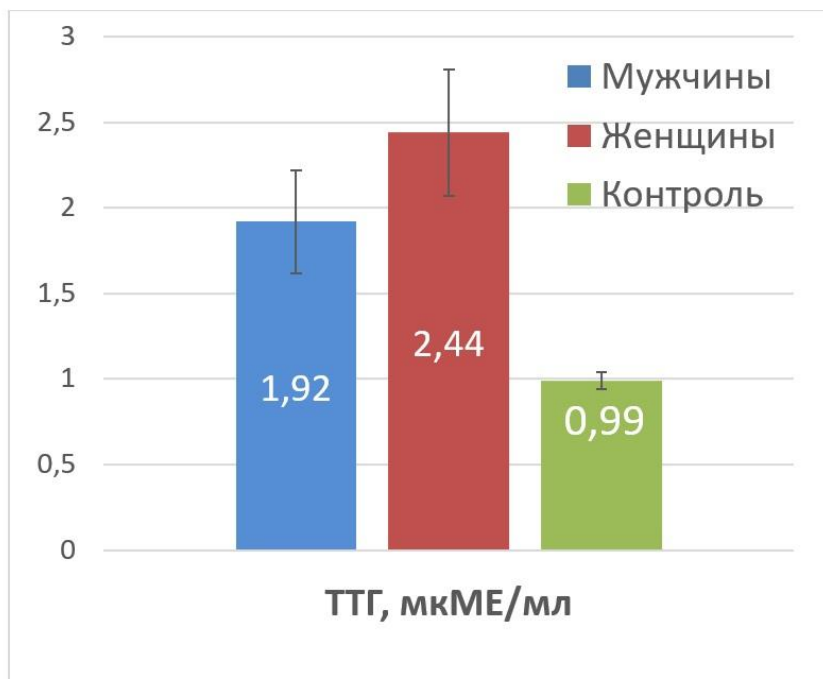


Рис. 9 Уровень ТТГ (мкМЕ/л) у мужчин и женщин с АИТ и акне

Средний уровень св. Т3 у мужчин составил  $5,68 \pm 1,08$  пМ/л и  $4,33 \pm 0,24$  пМ/л – у женщин (контроль –  $4,04 \pm 0,01$  пМ/л), различия между двумя признаками не были статистически значимы ( $p=0,111$ ).

Средний уровень св. Т4 у мужчин и женщин составил  $14,54 \pm 0,77$  пМ/л и  $14,15 \pm 0,35$  пМ/л соответственно (контроль –  $14,27 \pm 0,6$  пМ/л), различия между двумя признаками не были статистически значимы ( $p=0,590$ ) (рис.10).

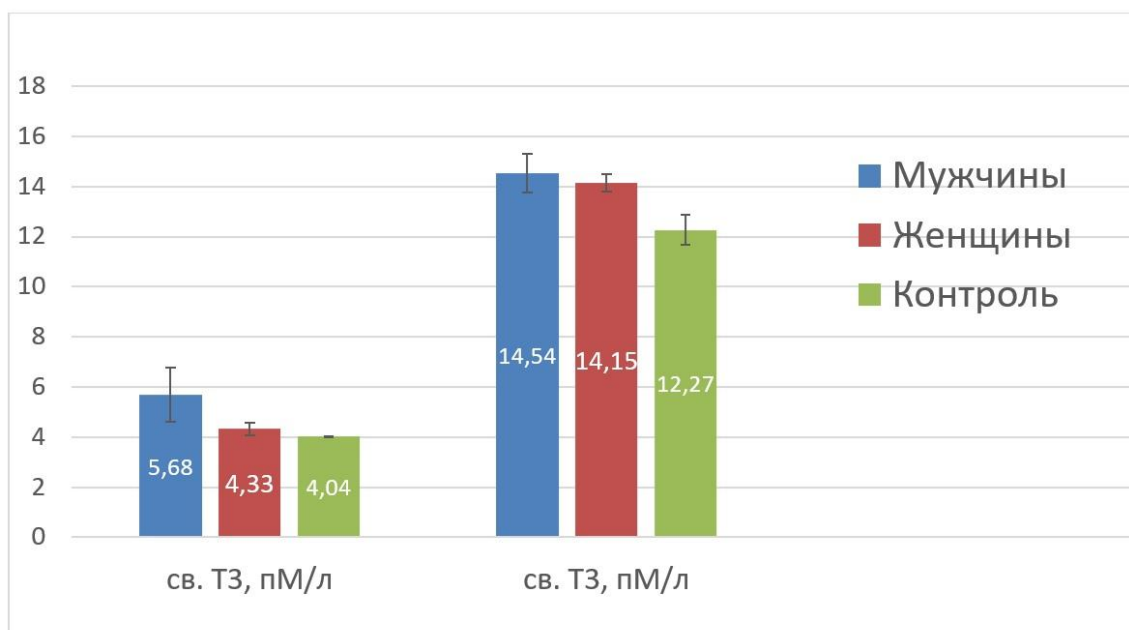


Рис. 10 Уровни св. Т3 и св. Т4 (пМ/л) у мужчин и женщин с АИТ и акне

Средний уровень АТ к ТПО в сыворотке мужчин составил  $62,94 \pm 55,81$  Ед/мл, а у женщин –  $62,77 \pm 23,68$  Ед/мл, различия между двумя группами были статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Средний уровень АТ к ТГ у мужчин составил  $7,37 \pm 1,32$  Ед/мл, а у женщин –  $70,37 \pm 24,94$  Ед/мл, различия между двумя группами по данному признаку также были статистически значимы ( $p < 0,05$ )(рис. 11).

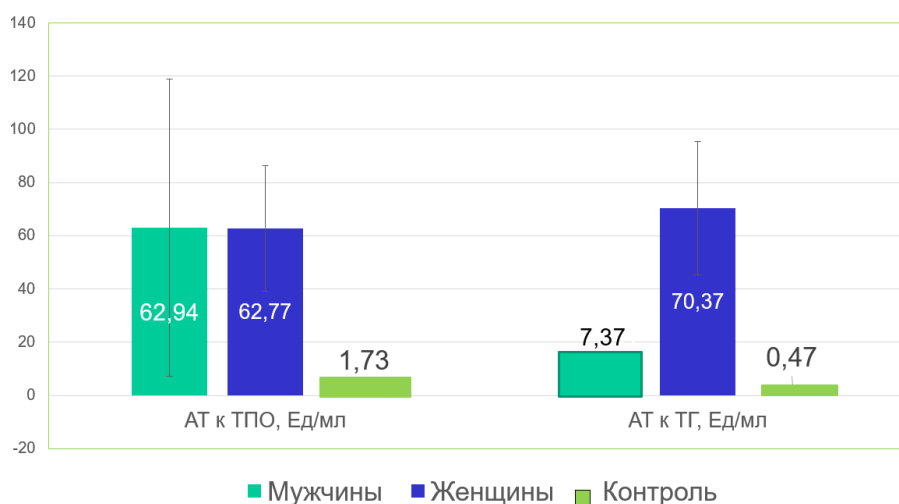


Рис. 11 Уровни АТ к ТПО и АТ к ТГ (Ед/мл) у мужчин и женщин с АИТ и акне



Эти лабораторные данные, наряду с типичной клиникой (сонливость днем и плохой сон ночью, зябкость, сухость кожи и ее гиперкератоз в области локтей, коленей и стоп – натоптыши, различной степени выраженности генерализованная отечность, нарастание веса, характерная пастозность лица – «хабитус не выспавшегося человека», прикусы отеčnih щек и языка, быстрая утомляемость, запоры, выпадение волос, снижение памяти, лень, депрессия, разнообразные интеллектуально-мнестические расстройства вплоть до фобий и даже слабоумия), давали достаточно оснований для диагностики у них гипотироза в исходе аутоиммунного тиреоидита Хасимото.

Средний уровень пролактина у мужчин составил  $273,62 \pm 38,02$  мМЕ/мл, а во второй –  $405,58 \pm 34,80$  мМЕ/мл, различия статистически значимы ( $p=0,02$ ) (рис.12).

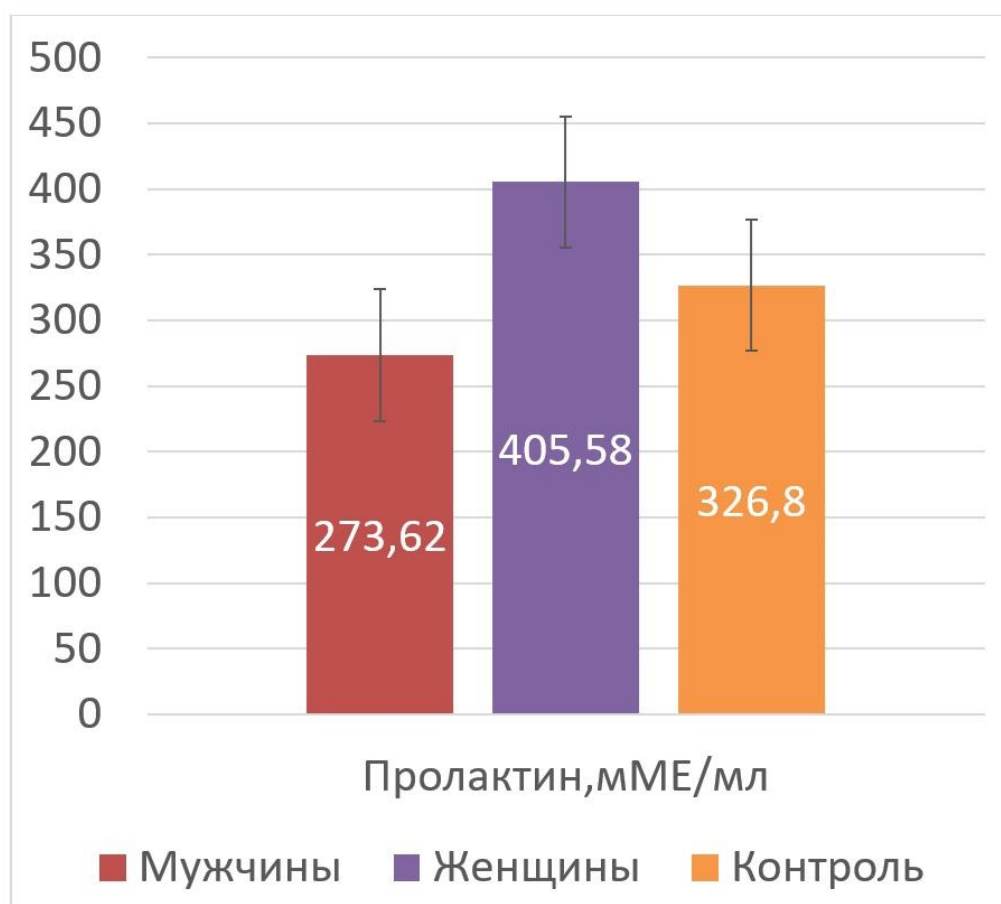


Рис. 12 Уровень пролактина (мМЕ/мл) у мужчин и женщин с АИТ и акне

Средний уровень кортизола у мужчин составил  $346,82 \pm 50,87$  нмоль/л, у женщин –  $403,55 \pm 51,71$  нмоль/л, различия статистически значимы ( $p=0,44$ ) (рис 13).

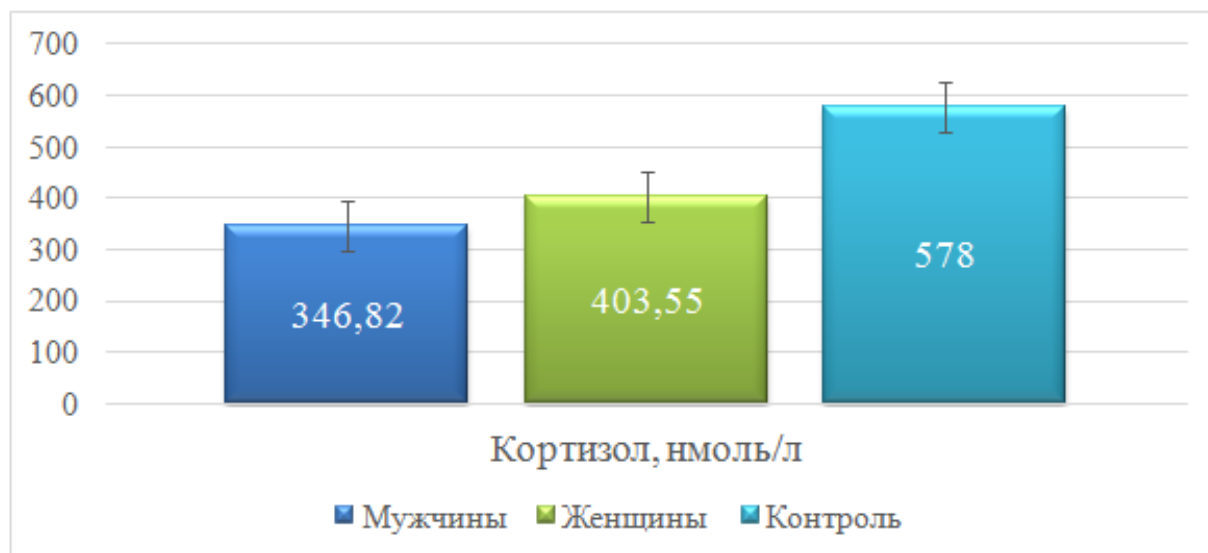


Рис. 13 Уровень кортизола (нмоль/л) у мужчин и женщин с АИТ и акне

Таким образом, в ходе анализа данных между мужчинами и женщинами были выявлены статистически значимые различия по массе тела, уровням АТ к ТПО, АТ к ТГ и пролактина.

Все результаты представлены в таблице 3.

**Значения основных исследуемых показателей у мужчин и женщин до  
лечения ( $M \pm m$ )**

<i>Показатель</i>	<i>Мужчины (n=21)</i>	<i>Женщины (n=37)</i>	<i>Контроль (n=31)</i>	<i>P</i>
<b>Возраст, гг.</b>	<b>20,05±1,50</b>	<b>24,00±1,53</b>	25,09±1,2	<b>&gt;0,05</b>
<b>Масса тела, кг</b>	<b>80,55±3,74</b>	<b>60,42±1,85</b>	61,27±1,7	<b>&lt;0,05</b>
<b>ИМТ</b>	<b>24,86±1,13</b>	<b>22,58±0,70</b>	20,96±0,40	<b>&gt;0,05</b>
<b>ТТГ, мкМЕ/мл</b>	<b>1,92±0,30</b>	<b>2,44±0,37</b>	0,99±0,03	<b>&gt;0,05</b>
<b>Св.Т4, пМ/л</b>	<b>14,54±0,77</b>	<b>14,15±0,35</b>	14,27±0,6	<b>&gt;0,05</b>
<b>Св. Т3, пМ/л</b>	<b>5,68±1,08</b>	<b>4,33±0,24</b>	4,04±0,1	<b>&gt;0,05</b>
<b>АТ к ТПО, Ед/мл</b>	<b>62,94±55,81</b>	<b>62,77±23,68</b>	1,73±0,78	<b>&lt;0,05</b>
<b>АТ к ТГ, Ед/мл</b>	<b>7,37±1,32</b>	<b>70,37±24,94</b>	0,47±0,33	<b>&lt;0,05</b>
<b>Пролактин, мМЕ/л</b>	<b>273,62±38,02</b>	<b>405,58±34,80</b>	326,8±0,7	<b>&lt;0,05</b>
<b>Кортизол, нмоль/л</b>	<b>346,82±50,87</b>	<b>403,55±51,71</b>	578±12,6	<b>&gt;0,05</b>

**3.3. Сравнение уровня тестостерона у мужчин и женщин с  
контрольной группой до лечения**

Средний уровень тестостерона у мужчин составил 18,57±3,53 нМ/л, в контрольной группе – 21,4±5,9 нМ/л, различия между двумя признаками статистически не значимы, ( $p > 0,05$ ) (рис. 14). Данные представлены в таблице 4.



Рис. 14 Уровень тестостерона (нМ/л) у мужчин с АИТ и акне

Таблица 4

**Значения тестостерона у мужчин до лечения ( $M \pm m$ )**

Показатель	Мужчины	Контроль (n=31)	P
Тестостерон, нМ/л	18,57±3,53	21,4±5,9	>0,05

Средний уровень тестостерона у женщин составил  $1,68 \pm 0,24$  нМ/л, в контрольной группе –  $2,1 \pm 0,1$  нМ/л, различия между двумя признаками статистически не значимы ( $p > 0,05$ ) (рис. 15). Данные представлены в таблице 5.

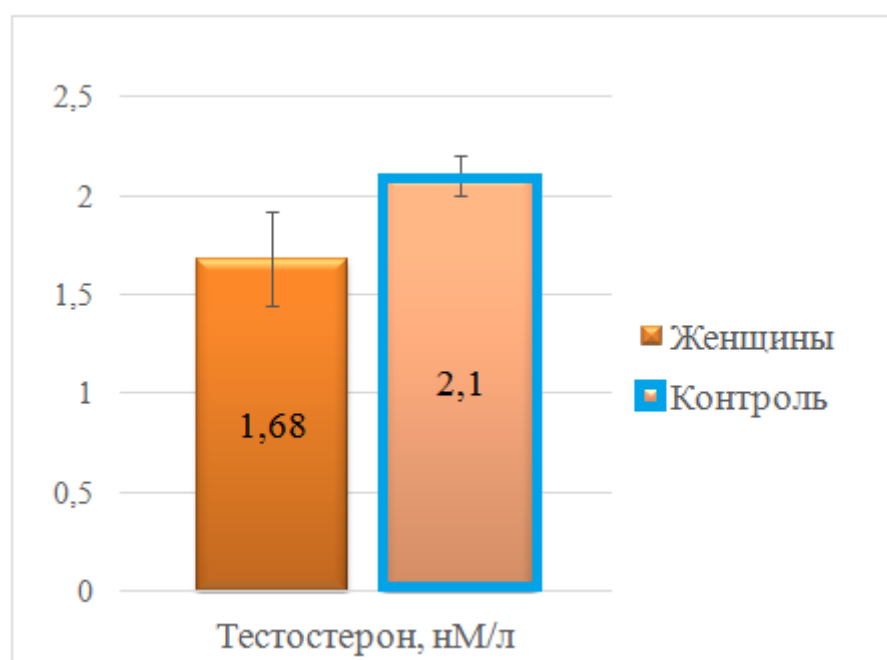


Рис. 15 Уровень тестостерона (нМ/л) у женщин с АИТ и акне

Таблица 5

**Значения тестостерона у женщин до лечения ( $M \pm m$ )**

Показатель	Женщины	Контроль (n=31)	P
Тестостерон, нМ/л	1,68±0,24	2,1± 0,1	>0,05

**3.4. Распределение по возрасту и массе тела между первой группой (пациенты с ГСПП) и второй группой (пациенты без ГСПП)**

Средний возраст первой группы составил  $18,86 \pm 0,97$  года, второй –  $24,68 \pm 1,61$  года. Возраст первой группы достоверно меньше возраста второй группы ( $p = 0,013$ ). Доля пациентов с ГСПП составила 36%, доля пациентов без ГСПП - 64%. (рис. 16)

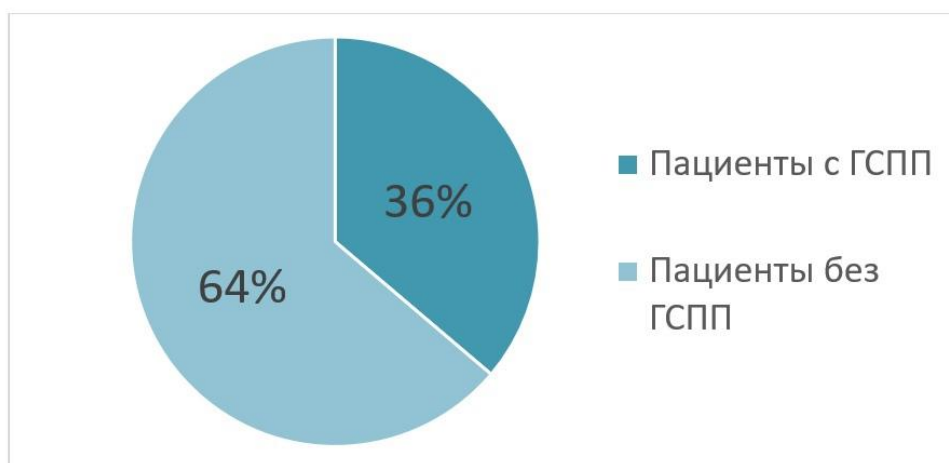


Рис. 16 Соотношение пациентов (в %) с ГСПП и без него

Средняя масса тела первой группы составила  $77,68 \pm 3,70$  кг (ИМТ –  $26,58 \pm 1,02$ ), средняя масса тела второй –  $62,05 \pm 2,27$  кг (ИМТ–  $21,54 \pm 0,60$ ). В первой группе масса тела и ИМТ были достоверно выше, чем во второй группе ( $p < 0,05$ ) (рис.17).

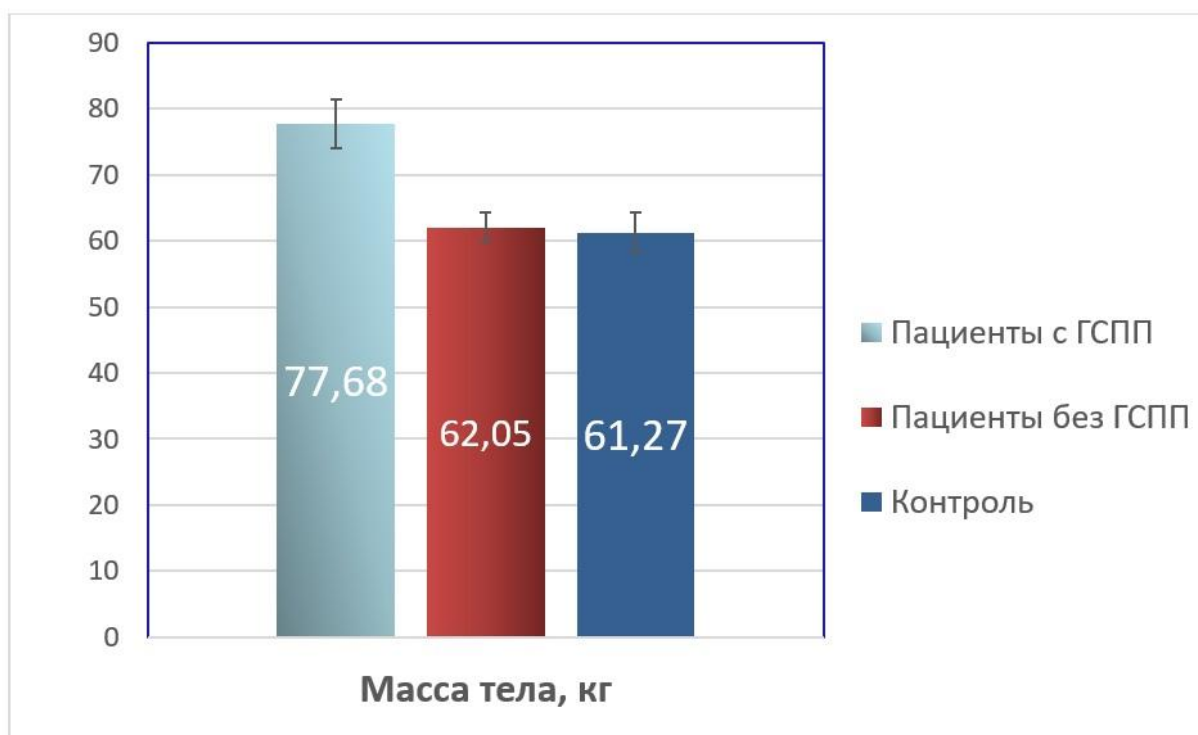


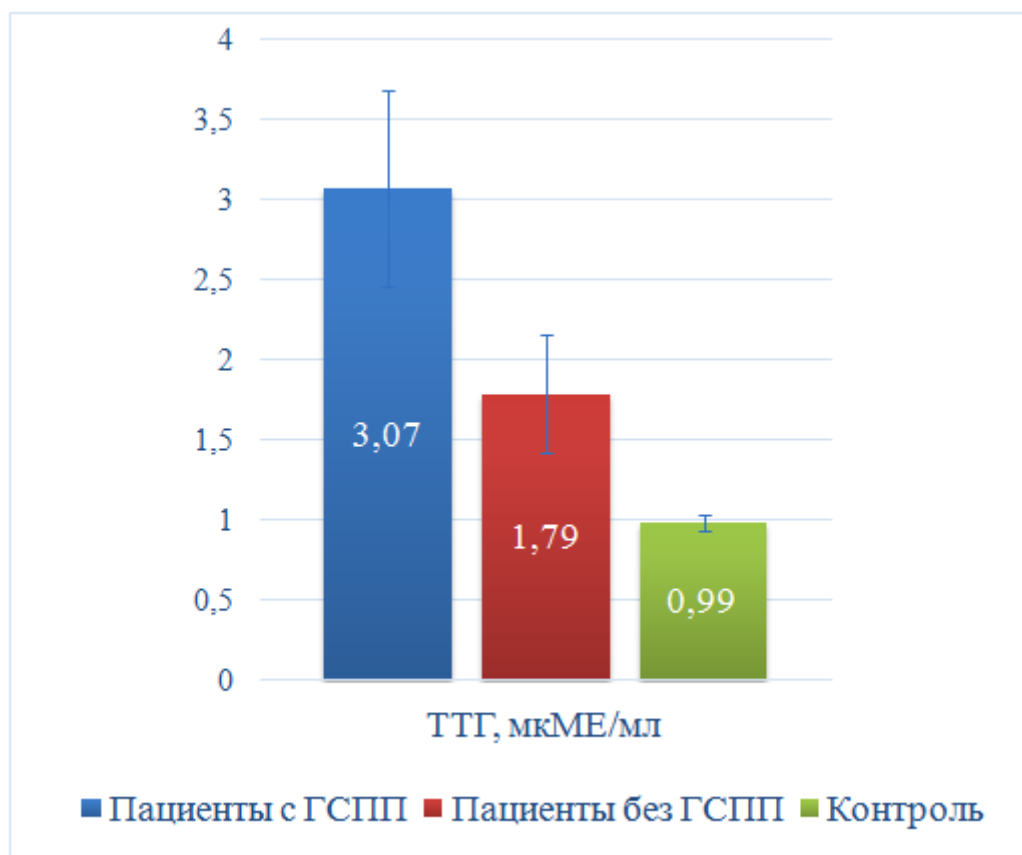
Рис. 17 Сравнение массы тела (кг) у пациентов с ГСПП и без него

ГГСП является одним из наиболее часто встречающихся эндокринно-обменных заболеваний у подростков и лиц молодого возраста, что может

объяснить более молодой возраст лиц первой группы. К основным клиническим проявлениям ГСПП относят ожирение, которое возникает уже в детстве, но особенно в 11–13 лет, что также может объяснять более высокие показатели массы тела и ИМТ у первой группы.

### **3.5. Сравнение уровней ТТГ, св. Т3, св. Т4, АТ к ТПО и АТ к ТГ, пролактина и кортизола у первой (пациенты с ГСПП) и второй (пациенты без ГСПП) группы**

Средний уровень ТТГ у первой группы составил  $3,07 \pm 0,61$  мкМЕ/л, а у второй –  $1,79 \pm 0,19$  мкМЕ/л, уровень ТТГ у первой группы достоверно выше, чем у второй ( $p=0,016$ ) (рис. 18).



*Рис. 18* Сравнение уровней ТТГ (мкМЕ/л) у пациентов с ГСПП и без него

Средний уровень св. Т3 у первой группы составил  $4,83 \pm 0,25$  пМ/л и  $4,75 \pm 0,64$  пМ/л – у второй, различия статистически не значимы ( $p=0,927$ ).

Средний уровень св. Т4 у первой и второй группы составил  $14,45 \pm 0,53$  пМ/л и  $14,18 \pm 0,46$  пМ/л соответственно, различия статистически не значимы ( $p=0,701$ ) (рис. 19).

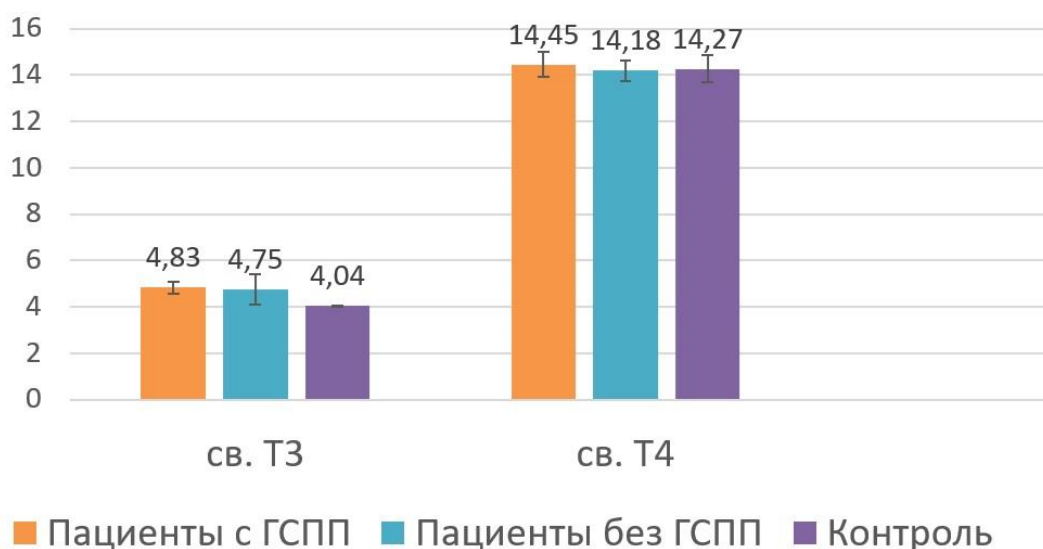
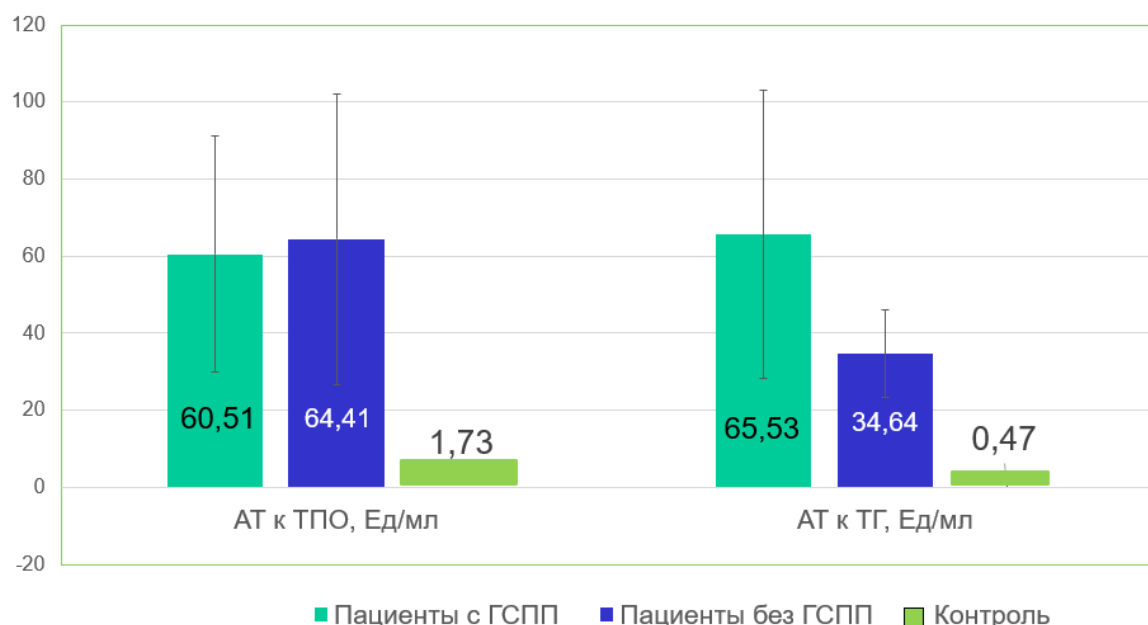


Рис. 19 Уровни св. Т3 и св. Т4 (пМ/л) у пациентов с ГСПП и без него

Средний уровень АТ к ТПО в сыворотке первой группы составил  $60,51 \pm 30,66$  Ед/мл, а у второй –  $64,41 \pm 37,78$  Ед/мл, различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Средний уровень АТ к ТГ у первой группы составил  $63,53 \pm 37,40$  Ед/мл, а у второй –  $34,64 \pm 11,38$  Ед/мл, различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) (рис. 20).





*Рис. 20* Уровень АТ к ТПО и АТ к ТГ (Ед/мл) у пациентов с ГСПП и без него

При исследовании функции щитовидной железы обнаружилось, что в исследуемой группе уровни ТТГ, АТ к ТПО и АТ к ТГ достоверно выше, что может свидетельствовать об ассоциации ГСПП с аутоиммунным процессом в щитовидной железе.

Средний уровень пролактина у первой группы составил  $362,29 \pm 45,27$  мМЕ/мл, а во второй –  $358,64 \pm 35,06$  мМЕ/мл, различия между двумя признаками статистически не значимы ( $p=0,950$ ) (рис. 21). В обоих случаях показатели были выше нормы.

При ГСПП в результате нарушения синтеза дофамина в головном мозге и частичного нивелирования пролактостатического влияния гипоталамуса на переднюю долю гипофиза усиливается секреция пролактина в аденогипофизе, развивается гиперпролактинемия, что объясняет повышенный уровень пролактина.

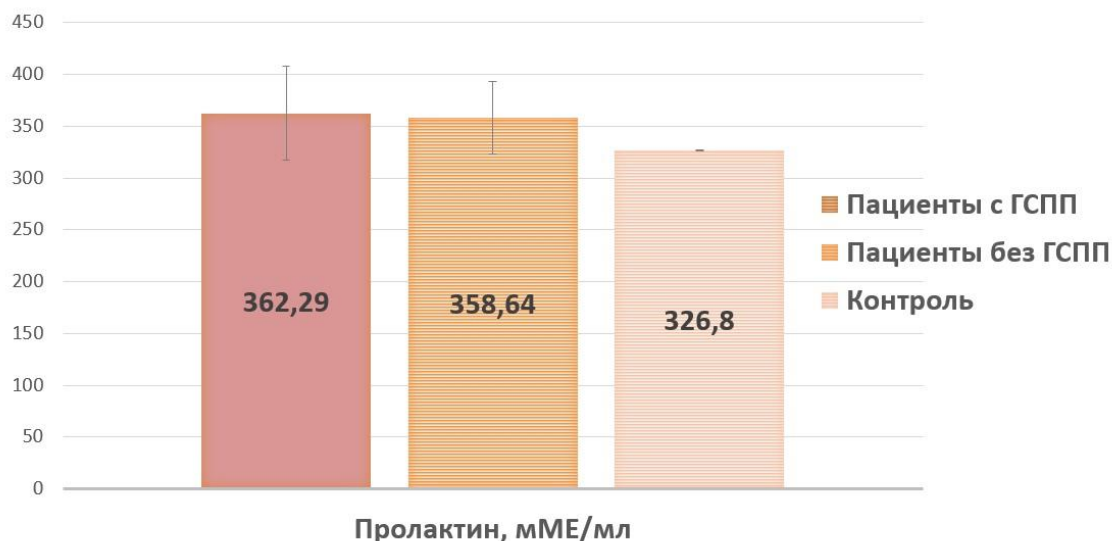


Рис. 21 Уровень пролактина (мМЕ/мл) у пациентов с ГСПП и без него

Средний уровень кортизола у первой группы составил  $387,28 \pm 51,61$  нмоль/л, у второй –  $355,69 \pm 49,39$  нмоль/л, различия статистически не значимы ( $p=0,673$ ) (рис. 22).

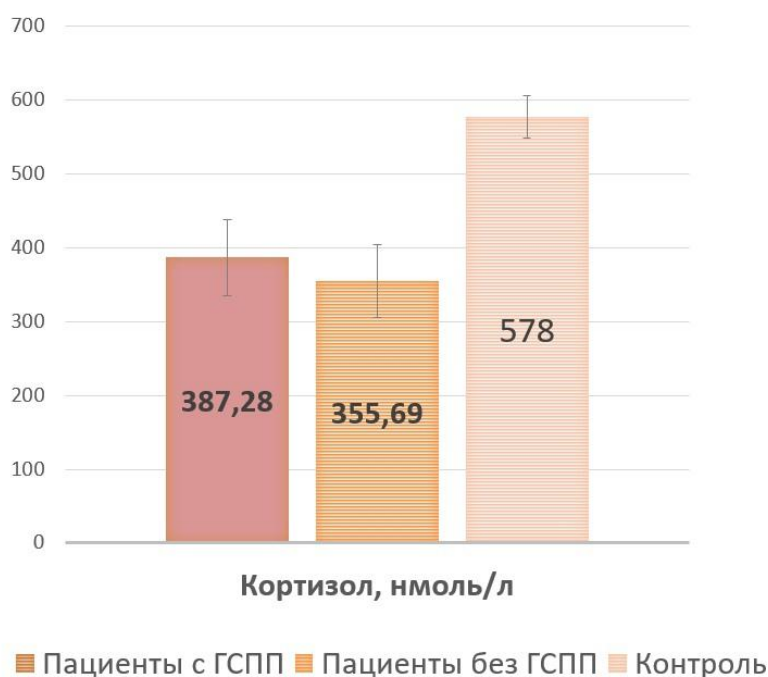


Рис. 22 Уровень кортизола (нмоль/л) у пациентов в ГСПП и без него

Таким образом, в ходе сравнения данных между первой и второй группой были выявлены статистически значимые различия по возрасту, массе тела, концентрациям ТТГ, АТ к ТПО и АТ к ТГ.

Все результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6

**Значения основных исследуемых показателей у пациентов с ГСПП и без до лечения ( $M \pm m$ )**

<i>Показатель</i>	<i>С ГСПП (n=21)</i>	<i>Без ГСПП (n=37)</i>	<i>Контроль (n=31)</i>	<i>P</i>
<b>Возраст, гг.</b>	<b>18,86±0,97</b>	<b>24,68±1,61</b>	25,09±1,2	<b>&lt;0,05</b>
<b>Масса тела, кг</b>	<b>77,68±3,70</b>	<b>62,05±2,27</b>	61,27±1,7	<b>&lt;0,05</b>
<b>ИМТ</b>	<b>26,58±1,02</b>	<b>21,54±0,60</b>	20,96±0,40	
<b>ТТГ, мкМЕ/мл</b>	<b>3,07±0,61</b>	<b>1,79±0,19</b>	0,99±0,03	<b>&lt;0,05</b>
<b>Св.Т4, пМ/л</b>	<b>14,45±0,53</b>	<b>14,18±0,46</b>	14,27±0,6	<b>&gt;0,05</b>
<b>Св. Т3, пМ/л</b>	<b>4,83±0,25</b>	<b>4,75±0,64</b>	4,04±0,1	<b>&gt;0,05</b>
<b>АТ к ТПО, Ед/мл</b>	<b>60,51±30,66</b>	<b>64,41±37,78</b>	1,73±0,78	<b>&lt;0,05</b>
<b>АТ к ТГ, Ед/мл</b>	<b>63,53±37,40</b>	<b>34,64±11,38</b>	0,47±0,33	<b>&lt;0,05</b>
<b>Пролактин, мМЕ/л</b>	<b>362,29±45,27</b>	<b>358,64±35,06</b>	326,8±0,7	<b>&gt;0,05</b>
<b>Кортизол, нмоль/л</b>	<b>387,28±51,61</b>	<b>355,69±49,39</b>	578±12,6	<b>&gt;0,05</b>

### **3.6. Сравнение уровней трансаминаз у мужчин и женщин с контрольной группой после лечения акне роаккутаном**

Средний уровень АЛТ у мужчин составил 20,68±4,85 Ед/л, в контрольной группе – 18,7±1,2 Ед/л, различия статистически не значимы ( $p>0,05$ ).

Средний уровень АЛТ у женщин составил 18,94±3,17 Ед/л, в контрольной группе – 18,7±1,2 Ед/л, различия статистически не значимы ( $p>0,05$ ).

Средний уровень АСТ у мужчин составил  $21,67 \pm 1,73$  Ед/л, в контрольной группе –  $22,3 \pm 2,4$  Ед/л, различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

Средний уровень АСТ у женщин составил  $25,84 \pm 3,79$  Ед/л, в контрольной группе –  $22,3 \pm 2,4$  нг/мл Ед/л, различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ) (рис. 23).

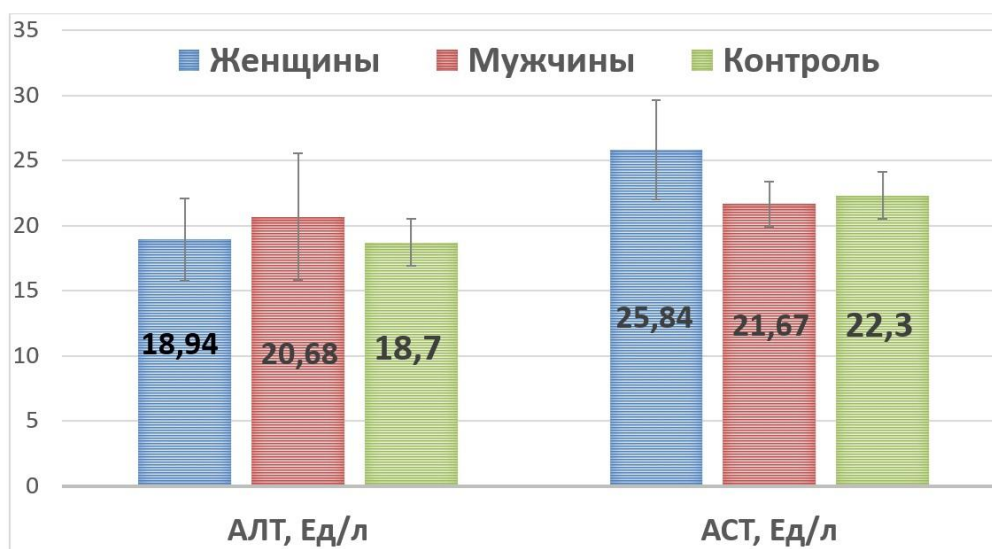


Рис. 23 Активность трансаминаз (Ед/л) после лечения акне роаккутаном у лиц с АИТ

Все данные представлены в таблице 7.

Таблица 7

**Значения основных исследуемых показателей функции печени у мужчин и женщин после лечения ( $M \pm m$ )**

Показатель	Мужчины (n=20)	Женщины (n=57)	Контроль (n=31)	P
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	$20,68 \pm 4,85$	$18,94 \pm 3,17$	$18,7 \pm 1,2$	$>0,05$
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	$21,67 \pm 1,73$	$25,84 \pm 3,79$	$22,3 \pm 2,4$	$>0,05$

### 3.7. Сравнение уровней трансаминаз у первой и второй группы с контрольной группой после лечения акне роаккутаном

Средний уровень АЛТ у мужчин составил  $20,62 \pm 4,17$  Ед/л, в контрольной группе –  $18,70 \pm 1,20$  Ед/л, различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

Средний уровень АЛТ у женщин составил  $18,82 \pm 3,44$  Ед/л, в контрольной группе –  $18,70 \pm 1,20$  Ед/л, различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

Средний уровень АСТ у мужчин составил  $21,81 \pm 2,07$  Ед/л, в контрольной группе –  $22,3 \pm 2,4$  Ед/л, различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

Средний уровень АСТ у женщин составил  $26,13 \pm 4,04$  Ед/л, в контрольной группе –  $22,3 \pm 2,4$  Ед/л, различия статистически не значимы ( $p > 0,05$ ) (рис. 24).

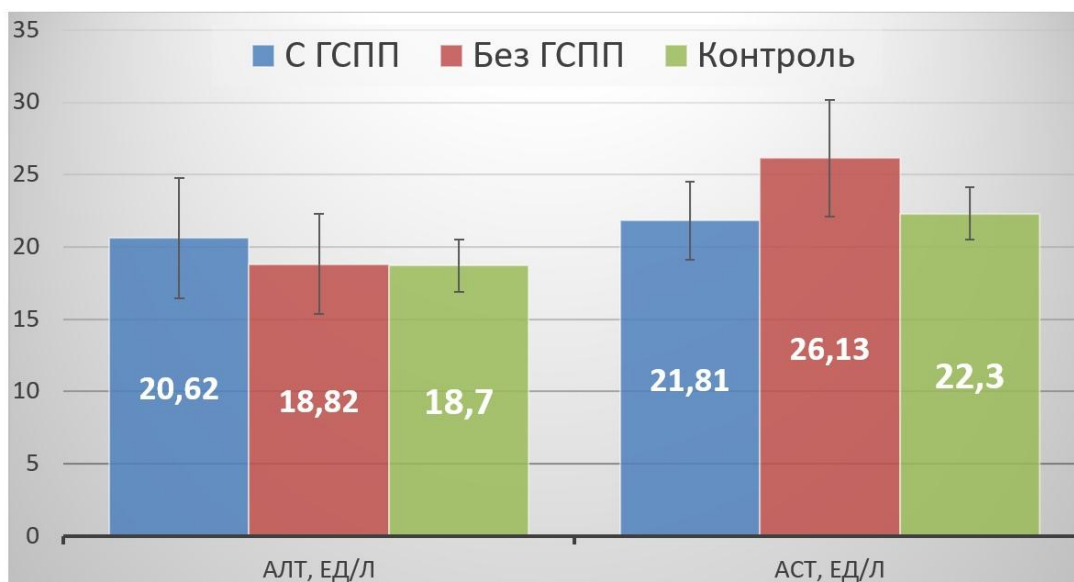


Рис. 24 Активность трансаминаз (Ед/л) после лечения акне роаккутаном у лиц с ГСПП и без него

Данные результаты позволяют предположить, что при использовании роаккутана в малых дозах риск развития цитолитических процессов в печени и других органах, содержащих указанные трансаминазы, минимален.

Все данные занесены в таблицу 8.

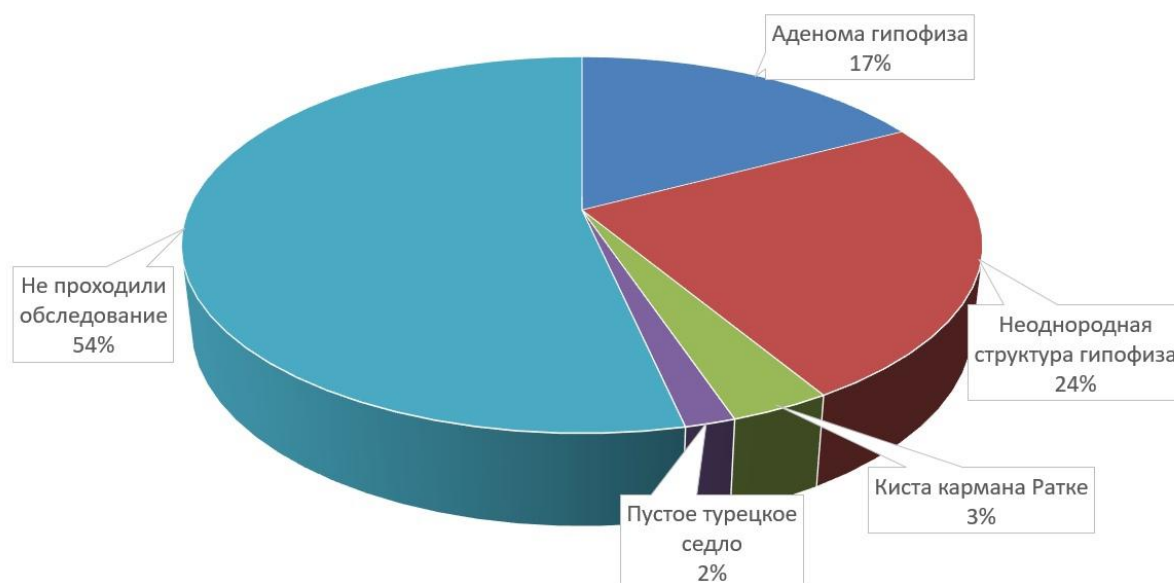
*Таблица 8*

**Значения основных исследуемых показателей функции печени у  
пациентов с ГСПП и без после лечения ( $M \pm m$ )**

<i>Показатель</i>	<i>С ГСПП (n=21)</i>	<i>Без ГСПП (n=37)</i>	<i>Контроль (n=31)</i>	<i>P</i>
<b>Аланинаминотрансфераза,</b> Ед/л	<b>20,62±4,17</b>	<b>18,82±3,44</b>	<b>18,7±1,2</b>	<b>&gt;0,05</b>
<b>Аспартатаминотрансфераза,</b> Ед/л	<b>21,81±2,07</b>	<b>26,13±4,04</b>	<b>22,3±2,4</b>	<b>&gt;0,05</b>

**3.8. Разделение пациентов по результатам магнитно-резонансной  
томографии гипофиза**

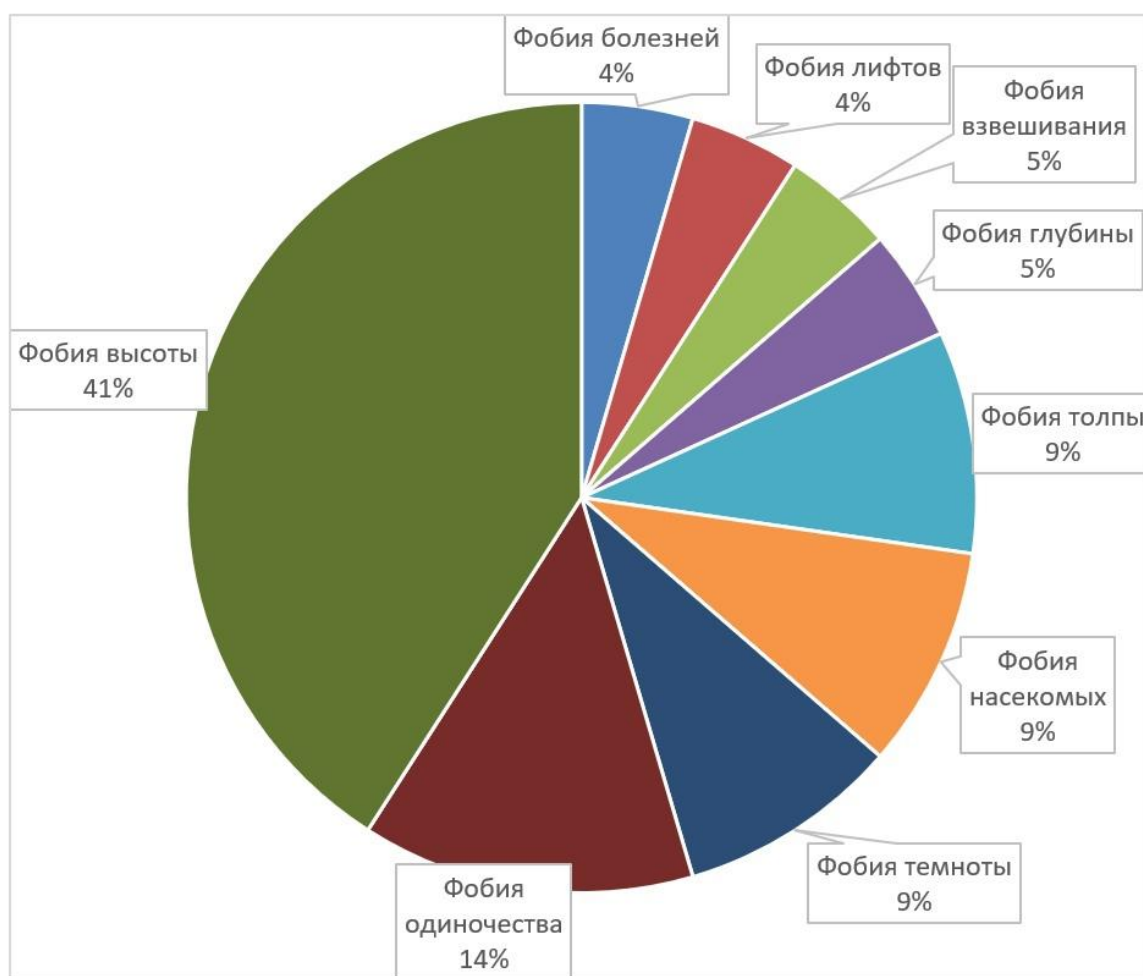
Гиперпролактинемия может способствовать развитию поведенческих нарушений и аутоиммунопатий, в связи с чем при ее наличии показано проводить МРТ гипофиза с контрастированием в целях ранней диагностики патологии гипофиза (рис. 25). У всех 44 % пациентов, прошедших данное исследование была обнаружена патология гипофиза! Поэтому при развитии поведенческих аномалий или иных симптомов, вызывающих предположительный психиатрический диагноз, во время приема роаккутана следует сначала исключить другие возможные причины, в том числе - пролактиномы.



*Рис. 25 Результаты МРТ гипофиза (в %)*

### **3.9. Перечень различных навязчивых состояний и фобий у лиц, страдающих АИТ**

При аутоиммунном тиреоидите наблюдается гипокальциемия, которая в свою очередь может проявляться психическими расстройствами, в том числе депрессией и различными фобиями. 46 % пациентов отмечали у себя фобии, чаще всего страх высоты и одиночества (рис. 26). Стоит отметить, что у некоторых пациентов на фоне лечения АИТ фобические переживания проходили и больше их не беспокоили.



*Рис. 26* Перечень фобий (в %), наиболее часто встречающихся у обследованных нами пациентов с АИТ

### **3.10. Результаты лечения акне роаккутаном у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом**

Различный по степени позитивный эффект от роаккутана вплоть до полного устранения акне получен у 54 из 58 пациента (93,1%) (Рис. 27).





*Рис. 27* Подросток Б-ин П., 15 лет. Диагноз: АИТ, вульгарные угри лица  
Вторичная гиперпролактинемия (371 мкЕД/л) с исходом в пролактиному  
гипофиза. Слева – до лечения роаккутаном, справа – через 3 недели  
лечения (собственное наблюдение).

У одного юноши возникла аллергическая реакция на роаккутан, что привело к отмене препарата. У одной женщины лечение роаккутаном было прекращено в связи с наступлением беременности, при которой он категорически противопоказан. У одного юноши РК вызвал хейлит, что тоже привело к его отмене. Один пациент самостоятельно прекратил лечение (рис. 28). На каждый такой эпизод пришлось по 1,7% случаев.



Рис. 28 Результаты лечения (в %) акне роаккутаном у пациентов с АИТ

Следует отметить, что на фоне лечения акне малыми дозами роаккутана ни у кого из пациентов при динамическом наблюдении в беседах с врачом, при сборе анамнеза, выяснении жалоб и физикальном осмотре не было выявлено никаких поведенческих аномалий или иных признаков пагубного влияния терапии роаккутаном на психику, даже наоборот, благодаря успешному лечению акне психологическое состояние ряда пациентов, по-видимому, улучшилось.

В одном случае у девушки (см. стр. 37, курсив), получавшей антидепрессант вальдоксан, после лечения роаккутаном психоневрологическое состояние даже улучшилось, что привело к значительному снижению дозы вальдоксана.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Акне является одним из самых распространенных заболеваний человека. По данным В.П. Адаскевич (2005), до 93% лиц в возрасте от 12 до 30 лет имеют вульгарные угри (акне).

Акне часто сопровождают АИТ с гипотирозом, гиперпролактинемией, аутоиммунным гипопизитом и андрогенизмом. Это типично для самой частой эндокринной патологии юности – ожирения с розовыми стриями или синдрома Симпсона–Пейджа (Строев Ю.И., Чурилов Л.П., 2002, 2017). При тяжелых формах акне наилучшим эффектом обладает одна из форм ретиноевой кислоты – изотретиноин или роаккутан. Но отношение к роаккутану неоднозначное из-за его побочных эффектов, часть из которых (например, тератогенные) доказана, а существование других, в том числе — психопатогенных — обсуждается. В связи с этим вопросы о влиянии функции щитовидной железы на развитие и течение акне, а также о безопасности применения роаккутана являются поводом для актуальных научно-клинических исследований.

В ходе настоящего исследования нам удалось оценить функцию щитовидной железы у подростков и лиц молодого возраста с впервые диагностированным АИТ с исходом в гипотироз, пронаблюдать данных пациентов в динамике и изучить влияние патологии щитовидной железы на течение и лечение акне, а также оценить у них эффективность и безопасность применения роаккутана для терапии акне.

Было установлено, что у всех пациентов с акне в нашей выборке уровень ТТГ оказался достоверно выше, чем в контрольной группе, причем у пациентов, у которых также был выявлен ГСПП, данный показатель был еще выше, чем у группы, не страдающей данным синдромом (различия статистически значимы,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более значительном нарушении функции их щитовидной железы.

У большинства пациентов с акне были обнаружены в патологических концентрациях АТ к ТПО и АТ к ТГ, что является доказательством наличия у них аутоиммунного тиреоидита, причем уровень антител у пациентов с ГСПП тоже оказался достоверно выше, чем у пациентов без данного синдрома, что дополнительно подтверждает, что у пациентов с ГСПП имеет место более тяжелое течение аутоиммунной патологии щитовидной железы.

Исследуемые пациенты с акне соответствовали критериям АИТ при наличии признаков гипотироза.

По результатам проведенного исследования уровень стимулятора аутоиммунитета пролактина у женщин с АИТ оказался достоверно выше, чем у мужчин, что связано с большей склонностью женщин к развитию аутоиммунных болезней.

Результаты исследования показали, что у пациентов с ГСПП были моложе остальных и имели более высокий ИМТ. Это могло быть связано с особенностями ГСПП как одного из наиболее часто встречающихся и рано дебютирующих эндокринно-обменных заболеваний. К основным клиническим проявлениям ГСПП относят ожирение, которое возникает уже в детстве, но особенно в раннем подростковом возрасте, что также может объяснять более высокие показатели массы тела и ИМТ у первой группы.

По результатам лечения акне роаккутаном у 93,1 % пациентов наблюдался положительный эффект терапии вплоть до полного устранения акне. Вместе с тем, значимых изменений в функции печени выявлено не было ни у одной группы. Ни у кого из пролеченных РК не возникло депрессии, а при осмотре и общении с врачом не было отмечено поведенческих аномалий или жалоб и других симптомов, подозрительных на развитие психических расстройств. Напротив, хорошее лечебное воздействие РК на кожу с устранением выраженного косметического дефекта значительно улучшало психоэмоциональный статус пациентов, особенно у подростков.

В ходе исследования 44% пациентам с гиперпролактинемией была проведена МРТ гипофиза с контрастированием, что позволило выявить у всех обследованных этим методом пациентов аномальную картину гипофиза: в 24% случаев встречалась неоднородная структура гипофиза, в 17% - аденома гипофиза, в 3% - киста Ратке и в 2% - пустое седло.

Патология промежуточного мозга и нижнего мозгового придатка, а также щитовидной железы может сопровождаться нарушением психического

состояния пациентов, поэтому на фоне приема роаккутана, при появлении жалоб и симптомов, подозрительных на развитие психиатрической патологии, следует сначала исключить другие причины подобной симптоматики, в том числе нераспознанные гипотироз и гиперпролактинемию.

У 46% пациентов до лечения АИТ с гипотирозом отмечались различные фобии, чаще всего страх высоты (41%) или одиночества (14%). На фоне применения левотироксина фобии в большей части случаев проходили, а пациенты, применявшие антидепрессанты, оказывались в состоянии уменьшить их дозу.

Таким образом, у всех лиц с акне необходимо исследовать функцию ЩЖ, а развитие психических расстройств при роаккутановой терапии акне на фоне АИТ связано, вероятнее всего, не с применением роаккутана, а с психопатогенным влиянием иммуноэндокринных и метаболических нарушений, нередко сопровождающих АИТ.

## **ВЫВОДЫ**

1. У всех лиц с акне необходимо исследовать функцию ЩЖ и при выявлении у них АИТ Хасимото и ГПРЛ с андрогенизмом следует прежде всего нормализовать их гормональный статус, что препятствует развитию акне и способствует их устранению. Лишь по достижении эутироза и сохранении акне, несмотря на успешное лечение других проявлений АИТ, можно попытаться использовать в лечении акне малые дозы роаккутана.

2. В нашей выборке не нашли подтверждения опасения развития у пациентов с акне психических расстройств при роаккутановой терапии.

3. Психоневрологические расстройства в подобных случаях обусловлены, по-видимому, нераспознанными своевременно декомпенсированным гипотирозом и гиперпролактинемией, которые богаты такими расстройствами.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акне вульгарные. Клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2021. – 33 с.
2. Елхова Ю.С. Особенности психоэмоционального статуса подростков при акне // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2018. - С. 3-5
3. Бурцева Г. Н. Совершенствование терапии акне на основе клинико-микробиологического исследования: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.10 / ФГАОУ ВО Первый Моск. гос. мед. университет им. И.М. Сеченова, Москва, 2019.
4. Силина Л.В., Овод А.И., Бендрик О.Е., Оганисян К.В. Фармокоэкономическая эффективность антибактериального лечения акне средней степени тяжести // Актуальные проблемы медицины. 2014. №18 (189).
5. Кожные угри: Лечение угревой болезни: опыт и перспективы [Электронный ресурс] // Созвездие. — Режим доступа: <https://sozvezdie-boutique.ru/kozh-2/kozhnye-ugri-lec..> (дата обращения: 23.05.2021).
6. Круглова Л. С., Самушия М. А., Талыбова А. М. Психические расстройства, социальная дезадаптация и качество жизни пациентов с акне и симптомами постакне. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(12):4-10.
7. Голоусенко И. Ю., Ольховская К. Б., Ляпон А. О. Качество жизни и психологический статус женщин с акне //Лечебное дело. — 2012. — №. 4. — С. 15-19.
8. Глухих С.И. Внешность и самооценка подростков // Надродное образование. – 2011. – С.240-244.
9. Носачева О.А. Эффективность современных технологий лечения акне у детей. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. – 2017.

10. 9. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С. Акне — болезнь цивилизации. Проблемы репродукции. 2020;26(1):6-12
11. Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С., Свиридонов М.А. Тиреоидиты. Методические рекомендации (в помощь практическому врачу). Consilium Medicum. – 2019;21(12):10-22.
12. Дорофейкова М.В., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Щитовидная железа и мозг: к 100-летию открытия болезни Хасимото. Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. – 2012. – Вып. 3. – С. 3-17.
13. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, его последствия и коморбидность / Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под ред. Шенфельда, П. Л. Мерони, Л. П. Чурилова. Пер. с англ, Л.П. Чурилова. – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ», 2017. – С. 298–325.
14. Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов. Эндокринология подростков / Под ред. А. Ш. Зайчика. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004 — 384 с: ил.
15. Mincer D. L., Jialal I. Hashimoto Thyroiditis //StatPearls [Internet]. – StatPearls Publishing, 2018.
16. Муджикова О. М., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Соединительная ткань, соматотип и щитовидная железа //Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2009. – №. 2.
17. Строев, Ю. И., Чурилов, Л. П., Садов, С. А., Муджикова, О. М. О дефиците массы тела у современного молодого поколения //Здоровье—основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2007. – Т. 2. – №. 1.
18. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Осторожно: «йодниковый период»! (К законопроекту об обязательном йодировании поваренной соли) / Труды XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения», Санкт-Петербург, 24—26 ноября 2016., Т.ХI, . — СПб.: 2016. — С. 135—149.

19. Mahmoud I. et al. Direct toxic effect of Iodide in excess on Iodine-deficient thyroid glands: epithelial necrosis and inflammation associated with lipofuscin accumulation // *Experimental and molecular pathology*. – 1986. – Т. 44. – №. 3. – С. 259-271.

20. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии (Учебник для студентов медицинских ВУЗов) – 2-е изд. - СПб.: – ЭЛБИ-СПб, 2001. - 688 с.: ил.

21. Иванова О.И., Логинов С.В., Соломатина Т.В. Особенности морфологии щитовидной железы при хроническом аутоиммунном тиреоидите // *Сибирский онкологический журнал*. – 2006. - №2(18). – С.71-75.

22. Дедов И.И, Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство – М.: ГЭОТАР, 2012.

23. Есина М.М. Система репродукции при гипотиреозе // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. – 2017; 4(2). – С. 77-81.

24. Купина А.Д., Петров Ю.А., Шаталов А.Е. Особенности развития репродуктивных нарушений у женщин с аутоиммунным тиреоидитом // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. - №1. – С. 1-9.

25. Elenkova A, Petrossians P, Zacharieva S, Beckers A. High prevalence of autoimmune thyroid diseases in patients with prolactinomas: A cross-sectional retrospective study in a single tertiary referral centre. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016; 77(1):37-42. doi: 10.1016/j.ando.2015.10.008

26. Pelkonen R, Salmi J, Lamberg BA. Interrelationship between TSH- and prolactin secretion in patients with prolactinoma and autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982 Jun;100(2):184-8. doi: 10.1530/acta.0.1000184

27. Строев Ю.И., Бельгов А.Ю., Чурилов Л.П., Смирнов В.В., Лушнова А.М. Состояние щитовидной железы у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода / *Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Труды Мариинской б-цы*. СПб, 2002, с. 49-51



28. Крук Л.П., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Функциональное состояние щитовидной железы при гипоталамическом синдроме пубертатного периода. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2018; 13(1): 297—304.

29. Юлес М., Холло И. Диагностика и патофизиологические основы невроэндокринных заболеваний. – Будапешт, 1967. – С. 401-403.

30. Туркина Т.И., Юрьева Э.А., Логачев М.Ф. Клинико-прогностическое значение показателей липидного обмена у подростков с гипоталамо-гипофизарными формами ожирения. // Тезисы докл. II Всесоюз. съезда эндокринологов 16-19 декабря 1980 г. – Л., 1980. – С. 653-654.

31. Системная патология соединительной ткани. Руководство для врачей / Под ред. Ю.И. Строева и Л.П. Чурилова. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2014. — 368 с.

32. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Чернова Л.А., Бельгов А.Ю. Ожирение у подростков. – СПб.:ЭЛБИ-СПб., 2003: 232 с.

33. Рахматуллина Н.М., Сибгатуллина Н.А., Делян В.Ю., Ахмедзянова Д.Г. Хроническая крапивница и аутоиммунный тиреоидит // Астма и аллергия. – 2/2018. – С. 9-12.

34. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Самый тяжелый элемент жизни (к 200-летию открытия йода) // Междисциплинарный научный и прикладной журнал “Биосфера”. – 2012. – Т.4. - №3. – С.313-343.

35. Строев Ю.И., П.А. Соболевская, Чурилов Л.П., Утехин В.И. Роль гипокальциемии и витамина D3 в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото // Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 4. – С. 39-42.

36. Ю.А. Фесенко, Чурилов Л.П., Худик В.А., Даниленко О.В., Строев Ю.И. Неврозы и стресс. СПб.: Фолиант, 2017. – 352 с.

37. Соболевская П.А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Синдром гипокальциемии во врачебной практике / «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». Труды XI Всероссийской

научно-практической конференции с международным участием. 19-21 ноября 2015 г. – СПб., 2015. – Том 10, часть II. – С. 624-633.

38. Бобров А.Е., Старостина Е.Г., Александрова М.М. Психические нарушения у пациентов с гормонально-активными аденомами гипофиза // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. - Т.28. - №4.- С. 5-11.

39. Churilov L. P., Sobolevskaia P. A. & Stroeve Y.I Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy // Best Practice and Research in Clinical Endocrinology and Metabolism, 2019, 27 Nov, p. 101364.

40. Клименкова Н. В., Шиманская И. Г. Современные подходы к лечению акне и постакне //Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. — 2017. — №. 3. — С. 59-67.

41. Унанян А. Л., Аракелов С. Э., Полонская Л. С., Гуриев Т. Д., Коссович Ю. М., Бабурин Д. В. Синдром гиперандрогении: вопросы патогенеза, диагностики, клиники и терапии (клиническая лекция). Российский вестник акушера-гинеколога. 2014;14(2):101-106.

42. Корсунская И.М., Дворянкова Е.В. Преимущества терапии акне оральными контрацептивами. Медицинский Совет. 2017;(11):88-90.

43. Баринаева А.Н. Этиология, патогенез, классификация и клиническая картина вульгарных угрей. Современный взгляд на проблему // Российский семейный врач. – 2018. – Т. 22. – № 3. – С. 14–22.

44. Lizelle Fox et al. Treatment Modalities for Acne. Molecules. 2016 Aug 13; 21(8): 1063.

45. John S. Strauss, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management // J Am Acad Dermatol, 2007.

46. Круглова Л.С. Акне и розацеа. Клинические проявления, диагностика и лечение / Л. С. Круглова, А. Г. Стенько, Н. В. Грязева // Под ред. Л. С. Кругловой. — М: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 208 с.

47. Yssra S Soliman et al. Update on acne scar treatment. Cutis. 2018 Jul; 10 (1): 21; 25; 47;48.

48. Al-Talib H., Al-khateeb A., Murugaiah C. Efficacy and safety of superficial chemical peeling in treatment of active acne vulgaris. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2017 Mar-Apr; 92(2): 212-216.

49. Bauer LB, Ornelas NJ, Elston MD, Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations: Expert Review of Clinical Pharmacology. 2016 Nov; 9(11):1435-1442.

50. Landis MN. Optimizing Isotretinoin Treatment of Acne: Update on Current Recommendations for Monitoring, Dosing, Safety, Adverse Effects, Compliance, and Outcomes. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Jun;21(3):411-419.

51. Смирновна И.О., Петрунова Я.Г., Куликова Е.А., Ермеева А.С. Изотретиноин: эффективность и безопасность. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015;14(6):20-27

52. Bettoli V., Guerra-Tapia A., Herance I M., Piquero-Martin J. Challenges and Solutions in Oral Isotretinoin in Acne: Reflections on 35 Years of Experience // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. – 2019 Dec 30;12:943-951.

53. Mysore V., HM Omprakash., Gayatri N Khatri. Isotretinoin and dermatosurgical procedures // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. – 2019;85:1; 18-23.

54. Takci Z., Karadag A., Yilmaz H. B. Isotretinoin and psychiatric effects // *European Medical Journal Dermatology*. — 2014. — № 2. — С. 95-100.

55. Yu-Chen Huang at al. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis // *J Am Dermatol*. 2017 Jun;76(6):1068-1076.

56. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. — СПб.: ВМедА, 2002. — 266 с.

57. Akamizu T, Amino N Hashimoto's thyroiditis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, et al. (eds) *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2017 Jul 17. Accessed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285557/?report=printable>

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Список печатных работ:

1. **Фролова М.С.** Опыт лечения акне у подростков и молодых лиц роаккутаном / М. С. Фролова // Актуальные проблемы биомедицины – 2021: сборник тезисов XXVI Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, Санкт-Петербург, 25–26 марта 2021 года. – Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2021. – С. 129–130.
2. **Фролова М.С.** Роаккутан в комплексной терапии акне при тироидите Хасимото / М. С. Фролова // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье: XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ. Материалы научной конференции, Санкт-Петербург, 24 апреля 2021 года. – Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью Издательский дом «Сциентиа», 2021. – С. 681–682

## ▪ Секция «ПАТОФИЗИОЛОГИЯ»

дисбаланса в системе вегетативной регуляции. Величина стресс-индекса Р.М. Баевского (SI) у кроликов с ИПМ оказалась на 77 % меньше, чем у животных контрольной группы ( $p=0,02$ ). Индекс вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) у кроликов с ИПМ оказался в 5 раз больше, чем в группе контроля ( $p=0,009$ ), что отражает активацию симпатических влияний. На 3-и сутки статистически значимых различий показателей ВСР у животных опытной и контрольной групп не было выявлено. На 7-е сутки ИПМ у кроликов опытной группы величина мощности волн очень низкой частоты (VLF) оказалась меньше контрольных значений на 96 % ( $p=0,01$ ), что также свидетельствует о снижении вклада симпатических влияний и активации парасимпатической системы. На 10- и 21-е сутки ИПМ состояние вегетативной регуляции у кроликов опытной и контрольной групп существенно не различалось.

**Выводы.** Таким образом, активизация симпатических влияний, выявленная через 30 минут ИПМ, которая сохранялась на 1-е сутки и сопровождалась общим дисбалансом вегетативных влияний, на 7-е сутки сменялась нарастанием ваготонии. Полученные данные, отражающие влияние ИПМ на состояние вегетативной регуляции, которые в целом согласуются с результатами клинических исследований, следует учитывать в терапии больных острым ИМ.

**Фролова М.С.**

### ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ У ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ЛИЦ РОАККУТАНОМ

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Строев Ю.И.)

Санкт-Петербургский государственный университет

Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Введение.** Акне (вульгарные угри) – заболевание кожи с гиперфункцией сальных желез. Ведущая причина акне – андрогенизм (Разнатовский К.И., Баринава А.Н., 2009). Чаще встречаются юношеские угри (до 90 % случаев). При этом нередко страдает психика подростков. Стыдясь внешности, они выдавливают угри, что может вызвать сепсис (опасен в этом отношении носогубный «trigonum mortis», сосуды которого тесно связаны с головным мозгом). Акне часто сопровождают аутоиммунный тиреоидит (АИТ) с гипотирозом, гиперпролактинемией (ГПРЛ), аутоиммунным гипофизитом и андрогенизмом. Это типично для самой частой эндокринной патологии юности – ожирения с розовыми стриями или синдрома Симпсона–Пейджа (Строев Ю.И., Чурилов Л.П., 2002, 2017). Лечение акне – проблема, требующая максимума терпения. При легких его формах используют массу народных и разрекламированных средств, которые иногда помогают. При тяжелых формах наилучшим эффектом (индукция конечной дифференцировки кератиноцитов, противовоспалительное и антисеборейное действие) обладает одна из форм ретиноевой кислоты – изотретиноин, или роаккутан (РК). Отношение к РК неоднозначное из-за побочных эффектов вплоть до влияния на психику – депрессия и даже суициды, что пока четко не доказано, и в мире препарат не запрещен.

**Цель.** Изучить лечебный эффект РК у подростков и лиц молодого возраста с акне.

**Материал и методы.** Мы наблюдали лечебный эффект РК у 51 пациента с акне в возрасте от 14 до 35 лет. Женщин было 36 (ср. возраст –  $24,17 \pm 1,3$  г.), мужчин – 15 (ср. возраст –  $20,9 \pm 1,6$  г.). Они обратились к эндокринологу в связи с неэффективностью рекомендованных дерматологом или сочувствующими лицами средств. Среди них было 9 юношей и 9 девушек с синдромом Симпсона–Пейджа. У всех был выявлен АИТ с гипотирозом различной тяжести: уровень ТТГ составил  $1,56 \pm 0,2$  мкМЕ/мл, FT3 –  $5,01 \pm 0,27$  пМ/л, FT4 –  $16 \pm 0,53$  пМ/л, АТ к ТГ –  $69,04 \pm 19,9$  МЕ/мл, АТ к ТПО –  $98,01 \pm 41,15$  МЕ/мл. У большинства была ГПРЛ ( $349 \pm 48$  мкМЕ/мл) и гиперкортизолизм ( $419,32 \pm 41,9$  нМ/л), особенно при синдроме Симпсона–Пейджа. Пациенты получали адекватные дозы эутирокса, агонисты дофамина, а при ожирении – диету и бигуаниды. У части лиц это оказывало положительное влияние на акне. При полном отсутствии или недостаточном эффекте такой терапии назначались малые дозы РК (2 раз в день по 10 мг в капсулах) с рекомендацией исследовать через 1 мес. уровни АЛТ, АСТ и билирубина.

**Результаты.** Различный эффект РК вплоть до устранения акне получен у 47 (92,2 %) из 51 пациента. У 1 юноши возникла аллергическая реакция на РК, что привело к отмене препарата. У 1 женщины РК пришлось отменить в связи с беременностью, когда РК противопоказан (Chien Anna L. et al., 2016). У 1 юноши РК вызвал хейлит, что тоже привело к его отмене. 1 пациент (гр. Финляндии) прекратил лечение. Вредного влияния РК на печень не было (АЛТ –  $21,8 \pm 3,7$  Ед/л; АСТ –  $36,8 \pm 8,9$  Ед/л). Ни у кого из пролеченных РК не развилась депрессия. Напротив, хорошее лечебное воздействие РК значительно улучшало их психоэмоциональный статус.

**Выводы.** У всех лиц с акне нужно определить функцию щитовидной железы и при выявлении АИТ и ГПРЛ с андрогенизмом следует прежде всего нормализовать их гормональный статус. Когда такое лечение не помогает, то даже у подростков и молодых лиц в качестве дополнительного средства можно использовать малые дозы РК.

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.).

*Хальзова А.К.<sup>1</sup>, Минасян С.М.<sup>2</sup>, Тимкина Н.В.<sup>2</sup>, Шпилева О.С.<sup>2</sup>*

#### **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА**

#### **КАРДИОПРОТЕКТИВНОГО ЭФФЕКТА МЕТФОРМИНА И ЛИРАГЛУТИДА У КРЫС С НАРУШЕНИЕМ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ**

*(Научный руководитель – к.м.н. Симаненкова А.В.)*

<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. акад. И.П. Павлова

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Введение.** Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) повышает сердечно-сосудистый риск и может увеличивать частоту и тяжесть течения инфаркта миокарда (ИМ). Сведения о кардиопротективном потенциале сахароснижающих препаратов при НТГ ограничены.



ФАРМАКОЛОГИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ, ФАРМАЦЕВТИКА, ТОКСИКОЛОГИЯ

**РОАККУТАН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ  
ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО****Фролова М.С., студ.***Санкт-Петербургский государственный университет,**Санкт-Петербург, Россия**Научный руководитель: Строев Ю.И., к.м.н., доц., проф. каф. патологии*

**Введение.** По данным В.П. Адаскевич (2005), до 93% лиц в возрасте от 12 до 30 лет имеют вульгарные угри (акне). Акне создают массу проблем, что может приводить к расстройствам психики. Рост частоты аутоиммунного тиреоидита (АИТ) Хасимото с исходом в гипотироз и гиперпролактинемию (ГПРЛ) способствует развитию частой болезни молодежи — ожирения с розовыми стриями (ОРС) с типичными акне. Одно из эффективных средств в лечении акне — роаккутан (РК). Однако отношение к РК неоднозначное из-за якобы его вредного влияния на психику, что достоверно пока не доказано, и его выпуск не запрещен.

**Цель.** Изучить эффект РК у лиц, страдающих акне.

**Материалы и методы.** Эффект РК изучен у 56 молодых лиц (36 женщин и 20 мужчин) с акне. Среди них было 20 лиц с ОРС, отдельные из них получали антидепрессанты. В динамике лечения изучены ТТГ, св. Т3, св. Т4, АТ-ТГ, АТ-ТПО, пролактин (ПРЛ), тестостерон (ТС), кортизол (КЗ), функция печени (АЛТ, АСТ).

**Результаты.** У всех лиц были выявлены АИТ и гипотироз с ГПРЛ и ГКЗ. При ОРС (ИМТ —  $26,72 \pm 1,06$ ) гипотироз протекал с высокими ТТГ ( $3,11 \pm 0,64$ ; норма —  $1,83 \pm 0,19$  мкМЕ/мл) и АТ к ТГ ( $63,5 \pm 37,4$ ; норма —  $35,6 \pm 11,9$  МЕ/мл), ГПРЛ ( $410,08 \pm 35,7$ ; норма —  $281 \pm 39,6$  мкМЕ/мл) и ГКЗ ( $403,6 \pm 51,7$ ; норма —  $363,9 \pm 51,5$  нМ/л). ТС у женщин был повышен до  $1,7 \pm 0,2$  нМ/л, у мужчин был в норме ( $18,5 \pm 3,8$  нМ/л). Вначале в целях устранения гипотироза назначался эутирокс, при ГПРЛ — агонисты дофамина, при ОРС — диета №9 с бигуанидами. При отсутствии эффекта или недостаточном воздействии этой терапии на акне назначались малые дозы РК (по 10 мг 2 раза в день). Эффект от РК вплоть до устранения акне полу-

чен из 56 лиц у 52 (92,9%). Вредного влияния РК на печень (АЛТ и АСТ оставались нормальными) и на психику не отмечено. Напротив, устранение с помощью РК вульгарных угрей значительно улучшало их психоэмоциональный статус. По-видимому, описываемые в литературе расстройства психики от приема РК были обусловлены нераспознанным и не леченным гипотирозом.

**Выводы.** У всех лиц с акне нужно исследовать щитовидную железу. При выявлении АИТ, ГПРЛ и ГКЗ следует прежде всего добиться их устранения. Когда это не помогает, то в качестве эффективного средства можно использовать малые дозы РК.

*Поддержано грантом Правительства РФ  
(договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.).*





Первый Санкт-Петербургский  
государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова

# ДИПЛОМ

## «За научную эрудицию»

награждается автор:

**Фролова М.С.**

за доклад  
«ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ У ПОДРОСТКОВ  
И МОЛОДЫХ ЛИЦ РОАККУТАНОМ»

на студенческой секции:

«Актуальные проблемы клинической патофизиологии»

**XXVII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

**«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИМЕДИЦИНЫ – 2021»**

25-26 МАРТА 2021 ГОДА,  
г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Председатель Санкт-Петербургского общества патофизиологов,  
директор Научно-образовательного института биомедицины  
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,  
профессор



Т.Д. Власов

Заведующий кафедрой патологической физиологии  
СЗГМУ им. И.И. Мечникова,  
профессор

В.И. Николаев



Санкт-Петербургский  
государственный  
университет  
[www.spbu.ru](http://www.spbu.ru)

# ДИПЛОМ

I СТЕПЕНИ

Награждается

**ФРОЛОВА МАРИЯ СЕРГЕЕВНА**

за устный доклад в секции  
"Фармакология, фармакогнозия, фармацевтика, токсикология"

**"МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ. ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА И  
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА –  
ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"**

**Н.П. ВЕСЕЛКИН**

академик РАН, д.м.н.,  
профессор,  
заведующий кафедрой  
физиологии  
медицинского  
факультета СПбГУ

**П.К. ЯБЛОНСКИЙ**

д.м.н., профессор,  
декан медицинского  
факультета СПбГУ,  
заведующий кафедрой  
госпитальной хирургии  
медицинского  
факультета СПбГУ

**Ю.В. НАТОЧИН**

академик РАН, д.б.н.,  
профессор кафедры  
физиологии  
медицинского  
факультета СПбГУ

24 апреля 2021